

Aus der Klinik für Innere Medizin  
Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie  
Universitätsklinikum Rudolf Virchow der Humboldt-Universität zu Berlin und Deutsches  
Herzzentrum Berlin

DISSERTATION

**Die Provokationsteste mit Ergonovin und  
Methergin  
zum Nachweis koronarer Hyperreagibilität**

Zur Erlangung des akademischen Grades doctor medicinae

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von Tatiana Maslenkova-Gerbaud  
aus Sofia

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. R. Felix

Gutachter:   1. Prof. Dr. med. Eckart Fleck  
                  2. Prof. Dr. med. R. Dietz  
                  3. Prof. Dr. med. P. G. Spieckermann

Datum der Promotion: 19.09.2000

# INHALTSVERZEICHNIS

## 1 UNTERSCHIEDLICHE INZIDENZ POSITIVER BEFUNDE BEI DER PROVOKATION VON KORONARSPASMEN MIT ERGONOVIN UND METHERGIN.. 4

1.1	Einleitung.....	4
1.2	Methoden .....	12
1.2.1	Auswahlkriterien .....	12
1.2.2	Interventionen .....	12
1.2.3	Auswertung .....	13
1.3	Ergebnisse .....	15
1.4	Diskussion:.....	18
1.4.1	Die Sensitivität des Ergonovin-Test (18%) ist in unserer Untersuchung dreifach höher als die des Methergintests (6%).....	18
1.4.2	Testergebnis nach Referenzkriterium klinische Symptomatik .....	21
1.4.3	Der koronare Vasospasmus ist mit einem spezifischen Risikoprofil verbunden.....	23

## 2 QUANTITATIVER VERGLEICH DER KORONAREN ANTWORT AUF ERGONOVIN BZW. METHERGIN UND NTG IN PATIENTEN MIT SPASTISCHER ANGINA UND IN KONTROLLPATIENTEN ..... 25

2.1	Einleitung:.....	25
2.2	Methoden .....	26
2.2.1	Beschreibung der Patienten und Auswahlkriterien: .....	26
2.2.2	Untersuchungsprotokoll: .....	27
2.2.3	Quantitative Koronarvermessung (QCA):.....	27
2.2.4	Meßwerte und Statistik: .....	32
2.3	Ergebnisse .....	35
2.3.1	Ergebnisse der quantitativen Analyse in absoluten Werten .....	35
2.3.2	Ergebnisse der Analyse der Änderungen des Gefäßdiameters nach pharmakologischer Provokation mit graphischer Darstellung der Variablen: Dilatation (%), Konstriktion (%) und Index für Basaltonus.....	35
2.3.3	Ergebnisse der Multivarianzanalyse.....	54
2.4	Diskussion .....	56
2.4.1	Diskussion über die Ergebnisse.....	56
2.4.2	Diskussion über Limitationen der Methodik:.....	60

## 3 ZUSAMMENFASSUNG (TEIL 1 UND TEIL 2)..... 62

## 4 ANHANG..... 65

## 5 LITERATURVERZEICHNIS: ..... 73

## 6 DANKSAGUNG ..... 85

## 7 ERKLÄRUNG AN EIDES STATT ..... 86

# **1 Unterschiedliche Inzidenz positiver Befunde bei der Provokation von Koronarspasmen mit Ergonovin und Methergin**

## **1.1 Einleitung**

**Die Koronararterienspasmen** ( ähnlich wie das Raynaud - Syndrom, die Migräne und der zerebrale Vasospasmus ) werden definiert als hämodynamisch wirksame Einengungen oder Verschlüsse epikardialer Koronararterien durch Kontraktion der glatten Muskulatur, die zur kritischen Unterbrechung des Blutflusses mit oder ohne bleibende Myokardischämie führen.

Entsprechend ist auch die Klinik: sie sind vor allem Ursache der spontanen Angina pectoris, können aber auch zu den möglichen Komplikationen: Synkopen (86), Rhythmusstörungen und zum plötzlichen Herztod führen.

Die spontane ( variable, vasospastische ) Erscheinungsform der Angina pectoris wurde 1957 erstmals von Prinzmetal beschrieben (137).

Charakteristisch ist, daß sie vorwiegend in Ruhe, häufig nachts oder in den frühen Morgenstunden mit Schmerzen von meist längerer Dauer als bei der klassischen Angina auftritt.

NTG kann wirksam eingesetzt werden.

Die Anfälle sind durch stärkere Belastungen oder Emotionen nicht provozierbar.

Während des Anfalls sind im EKG sowohl ST-Hebungen als auch Senkungen registrierbar, evtl. mit begleitenden Rhythmusstörungen.

Tabelle 1: Differentialdiagnostische Befunde bei Prinzmetal-Angina, Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt (Quelle: CIBA Lexikon Herz - Kreislauf, Medikon Verlag München )

Parameter	Prinzmetal-Angina	Angina pectoris	Akuter Myokardinfarkt
Schmerzanfall	-- Belastungs-unabhängig -- Nicht provozierbar  --Nachts oder frühmorgens -- Zyklisch wechselnd -- Persistierend	-- Belastungs-abhängig -- Mit Belastungstest provozierbar -- Tagsüber  -- konstant -- In Ruhe rasch abklingend	-- Belastungs-unabhängig  -- Tageszeitunabhängig  -- konstant -- Intensitäts-zunahme -- Persistierend
EKG	-- Nitrat-positiv Begleit-Arrhythmie ST-Hebung oder -Senkung	-- Nitrat-positiv  ST-Senkung	-- Nitrat-negativ Mit und ohne Arrhythmie ST-Hebung Enzym-Anstieg
Labor	Keine Enzym-veränderung	Keine Enzym-veränderung	
Koronarangiographie	Spasmus mit und ohne stenosierende Koronarsklerose	Stenosierende Koronarsklerose	Instabile stenosierende Koronarsklerose

Koronarspasmen können sowohl bei normalen als auch arteriosklerotisch stenosierte Koronararterien vorkommen. In diesem Zusammenhang ist eine begriffliche Trennung zwischen reinem Spasmus und dynamischer Koronarstenose möglich (122). Insbesondere an exzentrischen Stenosen, bei denen die den stenosierte Gefäßanteilen gegenüberliegenden Arterienwände noch reagibel sind, machen sich Tonuserhöhungen klinisch bemerkbar. Koronarspasmen können sich auf die gesamte Länge des Gefäßes erstrecken oder in verschiedenen Gefäßabschnitten gleichzeitig auftreten. Sie können bei ein und demselben Patienten an wechselnden Stellen auftreten (155), so daß zumindest bei einigen Patienten nicht nur lokale Faktoren eine Rolle spielen. Auslöser sind Thyroxin, Ergotamin, Acetylcholin, Ergonovin, Methergin, Alkoholentzug, Kokainmißbrauch, Hyperventilation, Kälteprovokation, Zigarettenrauchen bekannt (3, 101, 139, 174). Koronarspasmen können auch im Zusammenhang mit allergischen Sofortreaktionen auf Dextran, Penicillin und Wespenstiche beobachtet werden, entweder als Reaktion auf das Allergen oder die applizierten Katecholamine (139).

In den letzten Jahren konnten viele neue Erkenntnisse hinsichtlich der veränderten Regulation des Tonus der kranken Gefäße erarbeitet werden.

Der Tonus der Koronararterien wird durch humorale (Acetylcholin; hormonelle:

Noradrenalin, Adrenalin, Angiotensin 2, Vasopressin; Plättchenprodukte: ADP, ATP, Adenosin, Thromboxan A<sub>2</sub>), lokale neuronale und myogene (54), endotheliale Faktoren und physikochemische Stimuli (Scherrkräfte, pO<sub>2</sub> ) bestimmt (91, 87, 72, 11).

Unter Ruhebedingungen herrscht ein Gleichgewicht von konstringierenden (Endothelin 1 (2), Thromboxan A<sub>2</sub>, Angiotensin 2 (33), Dopamin, Serotonin ) und dilatierenden Substanzen (NO, Prostacyclin, EDHF).

Die vasoaktiven Substanzen können hinsichtlich ihrer Wirkung auf das Endothel oder auf die glatte Muskulatur des Gefäßes differenziert werden. Ferner werden sie durch rezeptorabhängige ( Bradykinin (7), Serotonin, Acetylcholin, Adenosin, Katecholamine ) oder rezeptorunabhängige (NO) Wirkung charakterisiert.

Die Klinik des koronaren Syndroms, einschließlich der instabilen Angina pectoris, der Prinzmetal-Angina und des akuten Infarkts wird durch akute Abnahme des Sauerstoffangebotes verursacht, aber der ursächliche Mechanismus für die Verminderung des myokardialen Blutflusses ist unterschiedlich.

Der akute Übergang von chronisch stabiler zu instabiler Angina entsteht auf der Basis eines progressiven Koronarschadens oft mit der Entwicklung von intraluminalen Thrombi. Aus den aktivierten Plättchen werden Thromboxan und Serotonin freigesetzt und lokal angehäuft. Die Substanzen fördern einerseits weiter die Thrombozytenaggregation und verstärken andererseits dynamisch die vorliegende Einengung der Koronararterie. Die kritische dynamische Stenose bei einer KHE wird mitbedingt durch die Anhäufung von kontrahierenden Substanzen (Endotheline aus pathologisch veränderten Endothelzellen, Thromboxan A<sub>2</sub> und seine Vorstufe Prostaglandin H<sub>2</sub>, Serotonin) und durch die relative oder absolute Abnahme der lokalen arteriellen Konzentration der aus dem Endothel freigesetzten Vasodilatoren und Inhibitoren der Plättchenaggregation (NO und Prostacyclin, EDHF)(169).

Die **dynamische Vasokonstriktion** bei vorliegenden Stenosen hat wahrscheinlich einen anderen auslösenden Mechanismus als die **reine vasospastische Reaktion**.

Für die letztere ist die Endotheldysfunktion als Erklärung nicht ausreichend, es werden in letzter Zeit eher Veränderungen in der Gefäßmuskelreaktivität diskutiert (171).

Die Ursache der spastischen Angina pectoris muß trotz zahlreicher interessanter experimenteller Befunde noch als unklar gelten. Entsprechend ist auch die Therapie noch wenig zufriedenstellend. Bei dynamischen Koronarstenosen wird durch Gabe von NTG die

Konstriktion des stenotischen Gefäßsegmentes verhindert. Auch die Kalziumantagonisten können die reflektorische Koronarkonstriktion einer Stenose und die resultierende Myokardischämie verhindern. Experimentelle Hinweise auf eine verstärkte  $\alpha$ -adrenerg oder serotonerg vermittelte Koronarkonstriktion führten bisher zu keinen therapeutischen Erfolgen (41, 53, 170).

Zum Nachweis koronarer Hyperreagibilität werden verschiedene Provokations-Tests benutzt: körperliche Belastung, Hyperventilation (167, 136), Kälteexposition (cold pressor test), mentaler Streß (Kopfrechnen), pharmakologische Substanzen (Ergonovin, Methergin, Acetylcholin, Histamin, Dopamin, Serotonin (23), vagomimetische Substanzen (ATP).

Eine Indikation zu diesen Provokations-Tests liegt vor, wenn die Koronarien angiographisch unauffällig sind und der Verdacht auf myokardiale Ischämie im EKG durch ST-Strecken-Hebung oder -Senkung nachgewiesen wurde, oder bei Verdacht auf Stenose mit vasospastischer Komponente bei einer typischen Klinik. Eine Wiederholung des Tests ist angebracht um den Erfolg der antispastischen Therapie nachzuweisen.

Bei der Hyperventilation, kombiniert mit der i.v. Gabe von THAM wird Alkalose mit pH-Wert von 7,6 erzeugt. Durch die Verminderung der H-Ionen - Konzentration steigt der Ca-Einstrom in die Zelle und die glatte Muskulatur des Gefäßes kontrahiert (167).

**Die Provokations-Tests mit pharmakologischen Substanzen** während der Koronarangiographie haben den **Vorteil** der schnellen Intervention (intrakoronare Injektion von Nitraten) bei möglichen schwerwiegenden Komplikationen. Beobachtet wurden folgende Risiken: Herzversagen, ventrikuläre Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt, AV-Block (24).

Wir werden uns im folgenden auf die pharmakologischen Tests beschränken.

Als **Nachteil** zu nennen sind die Sekundäreffekte: Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwäche, Myalgien nach Ergotamin-Alkaloiden; Paresthesien, Myalgien, Tetanie nach Hyperventilation; Schmerzen und Ankylose der Hände nach Kälteexposition; Übelkeit nach ATP (26).

**Kontraindikationen** sind fixe Stenosen >50%, hochgradige Klappenfehler, ausgeprägte Kardiomyopathie, Stenose des linken Hauptstammes, ausgeprägte arterielle Hypertonie.

Der **Provokations-Test während der Koronarangiographie** ist negativ, wenn eine vorübergehende Einengung des Lumens nach Gabe der Test-Substanz  $< 50 \%$  und keine klinische Symptome und EKG-Veränderungen auftreten.

Bei Einengung des Lumens um  $> 75 \%$  gilt die Diagnose als gesichert.

Bei 50-75% ist es schwierig visuell zu entscheiden, ob es sich um Spasmus handelt oder um normale Reaktion auf vasokonstriktorisches Reiz. In diesem Fall werden zusätzliche Kriterien herangezogen, wie die begleitende Symptomatik (Übelkeit, Kopfschmerzen, Brustschmerzen) und die Veränderungen im EKG.

#### **Angiographische Kriterien für die Diagnose von Spasmen nach Chahine (37):**

- Das Auftreten einer transitorischen Einengung in einem Segment einer normalen Koronararterie
- Das Auftreten einer totalen transitorischen Obstruktion in einem normalen Segment oder an der stenosierten Stelle eines atherosklerotisch veränderten Gefäßes
- Das schnelle Verschwinden der Einengung oder der Obstruktion, spontan oder unter dem Einfluß eines Medikamentes

Neben den medikamentös provozierten werden bei der Koronarangiographie noch spontane und iatrogene (katheterbedingte) Spasmen beobachtet mit niedriger Inzidenz des Auftretens: für die iatrogenen 0,8 % bei Bernadet (17), bei Cherrier 5 % (36); für die spontanen: 1,5 % bei Bernadet (17). Die iatrogenen Spasmen bilden sich meistens in den proximalen Abschnitten der RCA oder am linken Hauptstamm oder LAD; sie werden nie von Schmerzen begleitet und führen selten zu EKG-Veränderungen und bilden sich spontan zurück nach Zurückziehen des Katheters (19).

Die spontanen Spasmen manifestieren sich während der Koronarangiographie klinisch und mit Änderungen der ST-Strecke im EKG.

Der diagnostische Wert des Tests wird durch seine **Spezifität, seine Sensitivität** und



durch seine **Reproduzierbarkeit** definiert. Die pharmakologischen Provokationstests sind alle sehr spezifisch, aber ihre Sensitivität ist variabel: ein negativer Test schließt das Vorliegen einer VSAP nicht sicher aus. Ihre Reproduzierbarkeit ist im allgemeinen gut innerhalb einer kurzen Zeitspanne, ungefähr eine Woche. Im Gegensatz dazu ist die Reproduzierbarkeit über einen längeren Zeitraum weniger gut. In einer Studie von Bory et al mit Methergin wurde der zweite Kontrolltest 14 Monate nach dem ersten durchgeführt. Von 15 Patienten mit gesicherter Diagnose einer VSAP haben das zweite Mal nur 13 (87%) positiv reagiert (21). Bei einer weiteren angiographischen Studie an 27 Patienten mit Ergonovin über eine mittlere Follow-up Periode von 47,2 Monaten zeigte sich bei allen Patienten ein reproduzierbarer positiver Test (163)

Die Antwort auf die Provokation kann sich mit der Entwicklung der Krankheit ändern (26).

Pharmakologische Provokationstests mit Acetylcholin, Ergonovin, Methergin (18, 105, 65, 22) und Serotonin (115) werden während der Koronarangiographie durchgeführt.

Bei Tieren löst Acetylcholin (87, 171) in intakten Koronararterien überwiegend eine endothelabhängige Dilatation, in arteriosklerotischen Koronarsegmenten jedoch eine Koronarkonstriktion aus. Die Antwort auf Acetylcholin ist komplex und abhängig von der Endothelfunktion, der Verteilung der muskarinergen Rezeptoren entlang des Gefäßes, innerhalb eines Gefäßsegmentes, zwischen Endothel und glatter Muskulatur und evtl. von der Empfindlichkeit der Guanylatzyklase in der glatten Muskulatur (98).

**Unter den pharmakologischen Provokations-Tests zur Diagnostik einer VSAP sind die Mutterkornalkaloide Ergometrin (Ergonovin) und Methylergometrin (Methergin) am sensitivsten** (23). Diese Test-Substanzen wurden zuerst von Master, später von Stein (149, 150) vorgeschlagen. Die Autoren berichteten als erste über Ergonovin-induzierte ST-Strecken-Senkungen noch vor der Beschreibung der variablen Angina von Prinzmetal, die immer noch seinen Namen trägt. Heupler führte den Ergonovin-Test 1975 als Diagnostikum ein (103).

Ergonovin und Methergin sind Ergot-Alkaloide und leiten sich in ihrer Grundstruktur von der (--)Lysergsäure ab. Methergin unterscheidet sich nur in einer Methyl- statt Äthylgruppe an der Hydroxypropylamidgruppe von Ergonovin (63). Die Substanzen stimulieren  $\alpha$ -, Serotonin- und Dopamin-Rezeptoren und konstringieren die glatte Muskulatur der Gefäße auch direkt ohne Vermittlung des Endothels.

In den angelsächsischen Ländern wird überwiegend Ergonovin benutzt, in Frankreich Methergin (103).

**In der Literatur werden Ergonovin und Methergin als gleichwertig behandelt.**

Es gibt aber epidemiologische und experimentelle Beobachtungen, die auf eine evtl. unterschiedliche Wirkung von Methergin und Ergonovin bei Provokationstests hinweisen.

In der folgenden Tabelle werden die bei einigen Studien ermittelten Inzidenzen zum Vergleich gegenübergestellt:

Tabelle 2:

Studie	Substanz	Patienten (n)	Applikationsmethode	Sensitivität des Tests	Bemerkung
Bory et al.(22)	Meth	1000	Bolus von 0,4 mg i.v.	10,6 %	angiographisch normale Koronarien
Bertrand et al.(18)	Meth	581	Bolus von 0,4 mg i.v.	7, 22 %	angiographisch normale Koronarien
Bertrand et al.(18)	Meth	508	Bolus von 0,4 mg i.v.	18,1 %	auf Koronarien mit fixen Stenosen
Heupler et al.(78)	Ergo	98	Bolus von 0,1 mg 15 min nach Verabreichung von NTG	13,3 %	stenosierte und normale Gefäße
Crean et al.(48)	Ergo	282	schrittweise Dosen von 0, 125 bis 0,4 mg	14,5 %	stenosierte und normale Gefäße

Vergleicht man die Studien mit Methergin bei angiographisch normalen Gefäßen mit den entsprechenden Studien mit Ergonovin, findet sich eine deutlich geringere Inzidenz positiver Testergebnisse in der Methergingruppe.

Auch pharmakologische Erkenntnisse über die Serotonin-Rezeptor-Subtypen der menschlichen Koronararterien machen mögliche Differenzen in der Wirkung der zwei Substanzen wahrscheinlich (146, 124, 39, 47, 117, 96, 84, 103, 12, 83, 29, 81, 38).

Bis jetzt liegen noch keine Studien vor, die die Häufigkeit der positiven Reaktionen auf Ergonovin und Methergin unter gleichen Bedingungen vergleichen.

**Ziel dieser Studie ist der Vergleich von Ergonovin und Methergin im Hinblick auf ihre Sensitivität** (Teil 1), bzw. die Falsifizierung der Nullhypothese, daß Ergonovin und Methergin äquivalente Provokationssubstanzen zur Diagnostik der VSAP sind. Eine **differenzierte quantitativ-angiographische Vermessung und Beurteilung des konstringierenden Effekts** dieser beiden Substanzen insbesondere auch an den nichtspastischen Koronarsegmenten ist Gegenstand des zweiten Teils dieser Untersuchung.

Ergonovin und Methergin werden hier unter soweit wie möglich gleichen Bedingungen getestet. Aus ethischen Gründen ist die Anwendung am selben Patienten nicht vertretbar. Die Kollektive sind aber vergleichbar bezüglich Durchschnittsalter, Verhältnis der Geschlechter und Koronarrisikokonstellation.

## 1.2 Methoden

### 1.2.1 Auswahlkriterien

Prospektiv wurden **340 Patienten** mittels Provokations-Tests untersucht.

**Eingeschlossen** wurden alle Patienten, die vom 1.1.1995 bis zum 1.1.96 am DHZB/Virchow-Klinikum Berlin wegen Angina pectoris-verdächtigen Brustschmerzen mit evtl. Ischämie-Nachweis in Ergometrie und 201-Thallium-Szintigraphie koronarangiographiert wurden, aber keine fixe Stenose >50% zeigten.

**Ausgeschlossen** wurden Patienten mit hochgradigen Klappenfehlern, mit ausgeprägten Kardiomyopathien, mit Stenose des linken Hauptstammes, mit hochgradigen fixen Stenosen, mit ausgeprägter arterieller Hypertonie ( $RR_s > 200$ ,  $RR_d > 120$ ).

Alle Patienten willigten nach ausführlicher Aufklärung in die Untersuchung ein. Die Einwilligung wurde schriftlich dokumentiert.

### 1.2.2 Interventionen

Jede antianginöse oder andere vasodilatierende Behandlung wurde mindestens 24 Stunden vor der Katheterisierung abgesetzt.

Der Eingriff erfolgte in allgemeinüblicher Weise. Nach rechts-femoraler Punktion wurde eine Messung der Hämodynamik, eine Ventrikulographie und abschließend die Koronarangiographie durchgeführt. Die Koronargefäße wurden in der Regel mit 7 French diagnostischen Koronarkathetern sondiert. Die Koronardarstellung erfolgte biplan (Philips-Anlage) mit einer Frequenz von 25 frames/s mittels manueller Kontrastmittelinjektion. Die Aufnahmen wurden auf 35 mm Cinefilm dokumentiert. Projektionswinkel, Bildabstände wurden fortlaufend protokolliert und dokumentiert. Am Ende der Untersuchung erfolgte der Provokations-Test. Hierfür wurde eine möglichst gefäßüberlagerungsfreie Ausgangsprojektion gewählt, die im folgenden Verlauf nicht mehr verändert wurde. Nach Darstellung des Ausgangsangiogramms wurde nach zufälligen Kriterien entweder Ergonovin oder Methergin (beide in einer Dosis von 0,3-0,4 mg i.v.) appliziert. Nach 2 min Wartezeit wurde ein erneutes Angiogramm aufgenommen. Anschließend erfolgte eine intrakoronare Injektion von NTG (0,15-0,3 mg), um den Vasokonstriktoreffekt zu antagonisieren, gefolgt von einem entsprechenden Kontrollangiogramm.

### 1.2.3 Auswertung

#### 1.2.3.1 Angiographische Definitionen

Beim Provokations-Test wird eine koronare Reaktion als **normal** betrachtet, wenn sie mit Anhebung des Ruhetonus mit mäßiger diffuser oder lokaler Einengung des Gefäßdurchmessers unter 50 % einhergeht.

Ein **Spasmus** wird definiert als akute höher (>75 %) oder hochgradige Vasokonstriktion eines Gefäßsegmentes oder des ganzen Gefäßes, bis hin zum totalen Gefäßverschluß.

Zusatzkriterium für die Diagnose einer Vasospastischen Angina war auch die Rückläufigkeit dieser Veränderungen nach Nitratgabe.

#### 1.2.3.2 Definition der klinischen Symptomatik

Die Patienten wurden wie folgt nach ihren Symptomen kategorisiert:

**Gruppe A:** Patienten mit atypischen Brustschmerzen, d.h. die Beschwerden unterscheiden sich von der typischen Angina pectoris entweder in ihrer Lokalisation, oder in ihrem Charakter oder in ihrem Ansprechen auf NTG-Applikation.

**Gruppe B:** Typische Belastungsangina:

**B 1:** Die Angina wird ausgelöst nur nach Anstrengung.

**B 2:** Die Angina wird hauptsächlich bei Belastung verstärkt, findet aber auch hin und wieder in Ruhe statt.

**Gruppe C:** Angina pectoris-Episoden ohne Korrelation zu Belastung.

**Gruppe D:** Patienten mit myokardialer Infarzierung.

#### 1.2.3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

- ◆ Als Raucher werden die Patienten bezeichnet, die mehr als 20 Zigaretten pro Tag seit mindestens 1 Jahr konsumieren.
- ◆ Die arterielle Hypertonie mit Werten >155/95 mmHg wurde ambulant bei wiederholten Messungen festgestellt.

- ◆ Hyperlipidämie wird in dieser Studie definiert als Cholesterin-und/oder Triglyzeride-Wert >200 mg/dl

#### 1.2.3.4 Statistik:

Die erhobenen Werte in den Tabellen sind als Mittelwert  $\pm$ SEM aus n-Werten dargestellt.

Zum Vergleich von Gruppenunterschieden wurden Kreuztabellenanalysen durchgeführt; die Nullhypothese wurde mit Chi<sup>2</sup>-Tests geprüft bzw. falsifiziert.

Als statistisch signifikant wurden P-Werte <0,05 gewertet.

### 1.3 Ergebnisse

Gesamtkollektiv: 340 Patienten,  
mittleres Alter  $57 \pm 11$  Jahre (26 - 89);  
157 Frauen / 183 Männer.

Je nach Provokations-Test wurden die Patienten in die zwei großen Gruppen geteilt:

- Die Ergonovin-Gruppe besteht aus 182 Patienten: 86 Frauen und 96 Männer. Durchschnittsalter der Frauen: 57,3 Jahre ( 32 - 89 ); der Männer 55,2 (37 - 76).
- Die Methergin-Gruppe umfaßt 158 Patienten: 71 Frauen und 87 Männer. Durchschnittsalter der Frauen: 59,7 ( 43 - 81 ); der Männer 56,1 ( 19 - 78 ).

Die 2 Hauptgruppen: Ergonovin- und Methergin-Gruppe haben eine vergleichbare Geschlechtsverteilung.

Tabelle 3: Inzidenz negativer und positiver Tests in den Untergruppen mit Stratifizierung nach Geschlecht des Patienten

	Ergonovin ( n= 182 )		Methergin ( n = 158 )	
	positiv	negativ	positiv	Negativ
Patienten, n (%)	<b>32 (18%)</b>	150 (82%)	<b>10 (6%) *</b>	148 (94%)
Alter ( Jahre )	56 +/- 9	56 +/-10	57 +/-11	58 +/-10
Geschlecht (%) M/F	56 / 44	53 / 47	90 / 10 #	55 / 45

- $P < 0,001(*)$  ( Chi-Quadrat-Test )
- $P < 0,05$  (#) ( Chi-Quadrat-Test )

Eine Analyse der Testergebnisse in den Subgruppen zeigt, daß die Inzidenz der positiven Tests in der Methergin-Gruppe signifikant niedriger ist als in der Ergonovin-Gruppe. Eine genauere **Betrachtung der Inzidenzen unter Berücksichtigung des Geschlechts** der Patienten zeigt, daß der Unterschied im wesentlichen auf die signifikant geringere Inzidenz positiver Metherginteste bei Frauen zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse im einzelnen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Die Ergebnisse der Analyse der Assoziation der Inzidenz positiver Testergebnisse mit der Angina pectoris-Anamnese sind in der folgenden Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Vergleich der Ergebnisse der Provokations-Tests mit der Angina pectoris-Symptomatik. (Angaben in absoluten Zahlen) :

Gruppen	positive Ergonovin-Population (32 Patienten)	negative Ergonovin-Population (150 Patienten)	positive Methergin-Population (10 Patienten)	negative Methergin-Patienten (148 Patienten)
A	<b>2</b>	96	<b>2</b>	84
B1	<b>5</b>	34	<b>0</b>	31
B2	<b>7</b>	11	<b>2</b>	11
C	<b>12</b>	5	<b>4</b>	15
D	<b>6</b>	4	<b>2</b>	7

Bei der Betrachtung der Tabelle fällt außer der bereits erwähnten signifikant geringeren Inzidenz positiver Methergintests folgendes auf:

Bei Patienten mit positiven Tests findet sich selten eine Typ A-Symptomatik (atypische Angina, wahrscheinlich keine kardiale Ursache) im Gegensatz zur Gruppe C mit typischer vasospastischer Angina. Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,0034$ ).

In der positiven Methergin-Population finden sich keine Patienten mit belastungsabhängiger Angina pectoris-Symptomatik (hier B1). In der Ergonovin-Gruppe zeigen viel mehr Patienten diese klassische Angina pectoris-Symptomatik. Der Unterschied ist signifikant ( $p=0,0039$ ).

Bei den Patienten mit B2-Symptomatik (Angina pectoris hauptsächlich bei Belastung, aber hin und wieder auch in Ruhe) und in der Gruppe C (ausschließlich Ruhe-Angina) zeigte der statistische Vergleich zwischen den 2 positiven Populationen keinen signifikanten Unterschied ( $p=0,14$  bzw.  $p=0,08$ ). Wegen der allgemein geringeren Inzidenz der positiven Metherginteste für alle Formen der Angina pectoris muß dieser Befund möglicherweise als Folge der limitierten Stichprobengröße angesehen werden.

Auffällig sind auch die unterschiedlichen Zahlen der Patienten mit Z.n. Myokardinfarkt



ohne signifikante Stenosen und ohne pathologische Reaktion auf den Provokations-Test in der Methergin- und der Ergonovin-Gruppe der negativen Populationen (n.s.,  $p=0,22$ ).

Die Patientengruppen wurden weiter analysiert bzgl. klassischer Risikofaktoren für KHE.

Tabelle 5: Beschreibung der koronaren Risikokonstellation.

Kardio- vaskuläre Risiko- faktoren	positive Ergonovin- Population (32 Patienten)	negative Ergonovin- Population (150 Patienten )	positive Methergin- Population (10 Patienten)	negative Methergin- Population (148 Patienten )
Hyperlipo- proteinämie	50 % (47 F/53 M)	53 % (53 F/53 M)	50 %	60 % (62 F/58 M)
Arterielle Hypertonie	50 % (43 F/57 M)	49 % (46 F/53 M)	30 %	55 % (62 F/48 M)
Nikotin konsum	62% (57 F/67 M)	38 % (25 F/50 M)	80 %	39 % (32 F/47 M)
Diabetes mellitus	6 % (7 F/5 M)	13 % (11 F/14 M)	10 %	12 % (17 F/7 M )
Positive Familien- anamnese	25 % (28 F/22 M)	26 % (29 F/23 M)	30 %	24 % (26 F/22 M)

Der statistische Vergleich der Ergebnisse in den Subgruppen zeigt einen signifikanten Unterschied mit  $p$ -Wert  $<0,05$  nur bei den Rauchern.

Der Prozentsatz des Nikotinkonsums in den positiven Gruppen liegt mindestens doppelt so hoch wie in den negativen Subgruppen.

Bezüglich der anderen Risikofaktoren unterscheiden sich die Populationen nicht signifikant.

## 1.4 Diskussion:

Im Sinne der Hypothese wurden in dieser Studie deutliche Unterschiede zwischen Ergonovin und Methergin gefunden:

- 1.4.1 Die Sensitivität des Ergonovin-Test (18%) ist in unserer Untersuchung dreifach höher als die des Methergintests (6%).

Die niedrigere Inzidenz positiver Befunde nach Testung mit Methergin gegenüber Ergonovin entspricht grundsätzlich den bereits erwähnten Ergebnissen aus der Literatur (Tabelle 2), die ein Anlaß zu dieser Untersuchung waren.

Bei einer Subgruppenuntersuchung fanden wir, daß dieses Ergebnis auf die **schwächere vasokonstriktorische Wirkung von Methergin** auf Koronargefäße von Frauen zurückzuführen ist.

Es liegt nahe hierfür kausal eine endothelfunktionsabhängige Wirkungskomponente des Methergins zu postulieren, die offensichtlich bei Ergonovin fehlt. Hierfür sprechen folgende Befunde, die im einzelnen weiter diskutiert werden.

Es ist bekannt, daß Östrogene endothelprotektiv wirksam sind und die Endothelfunktion bei Frauen gegenüber Männern der gleichen Altersgruppe besser erhalten ist (35, 68, 110, 108, 166).

Ergotalkaloide wirken an Koronararterien hauptsächlich über Serotoninrezeptoren (29, 117).

Endothelabhängige vasorelaxierende Wirkung ausgewählter Serotonagonisten an Koronararterien wurden bei unterschiedlichen Spezies demonstriert (71, 135).

Unterschiedliche Serotoninrezeptorspektren auf Endothelien und glatten Muskelzellen sollten bei unterschiedlichen differentiellen Rezeptoraffinitäten von Ergonovin und Methergin unterschiedliche Wirkungen auf die Gefäße zur Folge haben (84, 96).

Die schwächere vasokonstriktorische Reaktion der Frauen auf Provokation mit Methergin im Vergleich zu Ergonovin, das keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Wirkung aufweist, deutet auf eine **zusätzliche endothelabhängige Wirkung von Methergin**.

Es ist bekannt, daß die Vasokonstriktion bei Patienten mit VSAP nach Provokation mit Ergot-Alkaloiden vor allem durch die Wirkung dieser Substanzen an Serotonin-Rezeptoren, hauptsächlich 5-HT 1-Rezeptoren, zu erklären ist (29, 117, 84, 96). Andererseits wurden endothelabhängige vasorelaxierende Wirkungen von Serotonin und Serotoninagonisten an Koronararterien bei unterschiedlichen Spezies u.a. an menschlichen Koronarien demonstriert (71, 135). Der Endeffekt dieser Stimulation spiegelt das Gleichgewicht zwischen den anwesenden konstringierenden und dilatierenden Serotoninrezeptor-Subtypen wider (45).

Eine Abschwächung u.a. der serotonininduzierten Kontraktion glatter Muskelzellen durch Stimulation der glattemuskulären  $Ca^{2+}$  Calmodulinabhängigen NO-Synthase als autokriner feed back Mechanismus wurde demonstriert (177). Eine entsprechende Wirkung von NO endothelialer Herkunft bei erhaltener Endothelfunktion muß postuliert werden. NO wird z.B. durch Aktivierung von endothelialem 5-HT 1B und 5-HT 2 –Rezeptoren freigesetzt (88). Eine reduzierte NO-Aktivität wurde in spastischen Segmenten von Patienten mit Prinzmetal Angina gefunden (102).

Dem widerspricht nicht, daß keine signifikanten Unterschiede der endothelabhängigen Reaktion der Koronararterien auf Substanz P zwischen Patienten mit Prinzmetal Angina und Patienten mit atypischem Thoraxschmerz, bzw. Kontrollpatienten gefunden wurden, zumal sich Spasmen bei diesen Patienten mittels der Standard-Endothel-Testsubstanz Acetylcholin auslösen ließen (133, 105). Andererseits ist zu erwarten, daß bei Endotheldysfunktion zusätzliche Vasokonstriktoren und insbesondere vermehrt Endothelin freigesetzt werden. Für Endothelin konnte eine potenzierende Wirkung auf serotonininduzierte Kontraktionen in menschlichen Koronararterien nachgewiesen werden (172). Die Bedeutung einer Endothelfunktionsstörung für das Krankheitsbild einer VSAP wird auch dadurch unterstrichen, daß mit Acetylcholin bei 78,6 % der Patienten mit Prinzmetal Angina ein Spasmus auslösbar war und durch zusätzliche Gabe von Ergonovin sich nur bei weiteren 16,6 % ein nicht durch Acetylcholin provozierbarer Spasmus auslösen ließ (152).

An menschlichen Koronararterien wurden Subtypen des 5-HT 1-Rezeptors und des 5-HT2-Rezeptors nachgewiesen (12, 39, 88, 89, 90, 96). Basierend auf Funktionstests an menschlichen Koronararterien mit verschiedenen Serotoninagonisten und Antagonisten wurde indirekt geschlossen, daß beim Menschen die vasokonstriktorische Wirkung von Serotonin nicht nur 5-HT2-Rezeptorsubtypen (47), vielmehr auch über 5-HT1-Rezeptorsubtypen vermittelt wird

(12, 96, 89, 90).

Wahrscheinlich handelt es sich um 5-HT 1B-Rezeptoren (81, 12, 89, 90, 96). Im Unterschied zum Serotonin erfolgt die Wirkung der Ergotalkaloide aber fast ausschließlich über 5-HT 1-Rezeptoren (117, 29, 96). Ergonovin zeigt hohe Affinität, aber geringe Wirksamkeit auf 5-HT 2-Rezeptoren und eine starke Wirksamkeit auf 5-HT 1-Rezeptoren (118)

Koronare Vasospasmen sind ein bekannter Nebeneffekt von Sumatriptan, einem 5-HT 1-Agonisten (81). An Koronararterien vom Schwein konnte gezeigt werden, daß die durch 5-HT induzierte endothelabhängige Vasorelaxation über 5-HT 1-Rezeptorsubtypen vermittelt wird (146).

Noch unveröffentlichte Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe für vaskuläre Biologie am DHZB mit dem 5-HT 1B-selektiven Agonisten Metergolin und 5-(nonyloxy)tryptamin (124) an menschlichen Koronararterien zeigten deutliche Unterschiede hinsichtlich der Wirkprofile von Ergonovin und Methergin. Die 5-HT 1B-selektiven Agonisten Metergolin und 5-(nonyloxy)tryptamin lösten keine Kontraktionen aus und führten zu einer Relaxation nach maximaler Vorkontraktion mit U 46619, einem Thromboxanalog. Daraus wird geschlossen, daß die konstringierenden 5-HT 1-Rezeptoren nicht identisch mit dem 5-HT 1B-rezeptoren bzw einem anderen Subtyp z.B. 5-HT 1D zuzurechnen sind. Das steht allerdings partiell im Widerspruch zur Literatur (89, 90, 12, 96, 81). Ergonovin löst unter gleichen Bedingungen regelmäßig eine Kontraktion aus. Die spasmogene Wirkung von Ergonovin war durch Hemmung der endothelialen NO-Produktion mittels Nitro-L-Arginin nicht zu beeinflussen und wurde durch das stabile Thromboxanalog U 46619 verstärkt. In der Literatur sind Interaktionen von Thromboxan A<sub>2</sub> und 5-HT-Rezeptorsubtypen an menschlichen Koronararterien beschrieben (115). Die Kombination von U46619 und Nitro-L-Arginin zeigte keinen Unterschied bzgl. der Ergonovininwirkung. Andererseits verstärkte Endothelin die ergonovininduzierten Kontraktionen, weshalb die Ergonovininwirkung nicht als endothelunabhängig zu bezeichnen ist. Methylergonovin löste an den Gefäßringen eine Relaxation nach Vorkontraktion mit U46619 ähnlich wie die selektiven 5-HT 1B-Rezeptoragonisten aus. Diese Relaxation wurde durch Inhibition der NO-Synthase mittels Nitro-L-Arginin aufgehoben. Nach mechanischer Entfernung des Endothels wurde eine Kontraktion nach Zusatz von Methergin beobachtet. Daraus muß geschlossen werden, daß die Methergininwirkung zumindest partiell über relaxierende endotheliale 5-HT 1-Rezeptoren, vermutlich 5-HT 1B-Rezeptoren erfolgt. An de-endothelialisierten Koronararterien von

Kaninchen wird eine Kontraktion u.a. über 5-HT 1D-Rezeptoren vermittelt (58). Von Auch-Schwelk et al. wurde das im folgenden dargestellte Schema zur Hypothese der unterschiedlichen Wirkungen von Ergonovin und Methergin entwickelt.

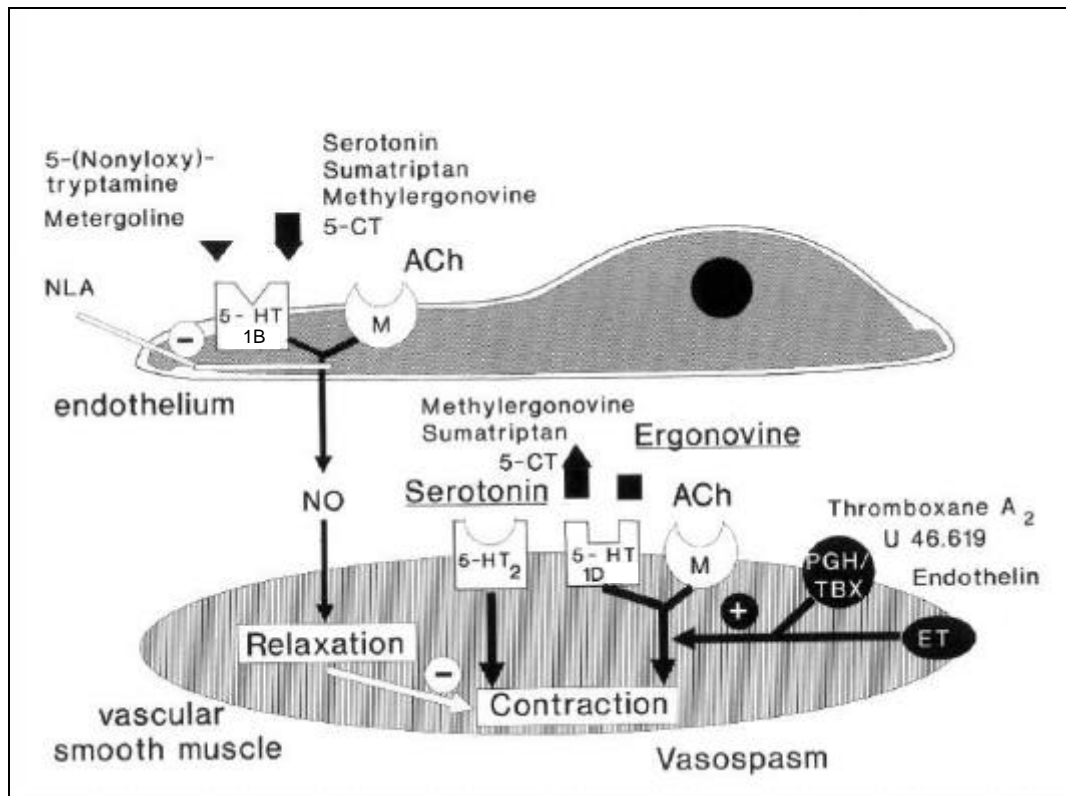


Abbildung 1: (Schema nach Auch-Schwelk et al., Abstract, 63. Jahrestagung der DG f. Kard., 3. April 1997, Mannheim) (6).

Das Bild demonstriert die Hypothese zur Serotoninrezeptor-abhängigen unterschiedlichen Wirkung von Ergonovin und Methergin. Die zwei Substanzen kontrahieren die Koronararterie über die 5-HT 1D -Rezeptoren auf dem Gefäßmuskel. **Methergin aktiviert zusätzlich relaxierende 5-HT 1B -Rezeptoren auf dem Endothel.** Die kontrahierende Wirkung von Methergin wird dadurch maskiert.

#### 1.4.2 Testergebnis nach Referenzkriterium klinische Symptomatik

Bei den positiven Tests ist kaum Typ A-Symptomatik zu finden.

Im Gegensatz dazu wurden die **Beschwerden in den Gruppen mit negativem Test eher als atypisch** beschrieben. Für die Brustschmerzen vom Typ A werden überwiegend nicht-kardiale Begleiterkrankungen verantwortlich gemacht: Herzrhythmusstörungen, vertebrale, pulmonale, ösophago-gastro-duodenale Erkrankungen, depressive und “funktionelle” Mißempfindungen = Typ A in der Tabelle 4.

In den beiden **Populationen** mit positivem Test lagen wie erwartet **vorwiegend Schmerzen in Ruhe** vor:

In der Population mit positivem Methergin-Test sind keine Patienten mit klassischen Angina-pectoris-Beschwerden (B1) vertreten; dagegen sind in der Gruppe mit positivem Ergonovintest mehrere Patienten mit belastungsabhängiger Symptomatik zu finden. Evtl. sind diese Befunde Ausdruck dafür, daß Ergonovin sensibler und Methergin spezifischer in seiner Wirkung ist.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit der Studie von Bertrand und Lablanche (19) an 321 Patienten mit Methergin. Die Autoren konnten zeigen, daß die größte Wahrscheinlichkeit einen Spasmus nachzuweisen sich bei Patienten mit spontaner Angina pectoris ( Gruppen: B2+C in der Tabelle 4 ) ergibt, wobei die größte Häufung bei ausschließlichem Vorliegen von Schmerzen in Ruhe ( Gruppe C ) gegeben ist.

Bei insgesamt 11 Patienten mit Z.n. Herzinfarkt ließen sich weder relevante Koronarstenosen nachweisen noch ein Spasmus provozieren. Als Erklärung kommen eine zu geringe Sensitivität des Tests, Blutgerinnungsstörungen mit thromboembolischen Ereignissen und mikrovaskuläre Gefäßfunktionsstörungen in Frage. Der wesentlich geringere, wenn auch aufgrund der kleinen Zahl nicht signifikante Prozentsatz von Patienten mit Z. n. Infarkten ohne Koronarveränderungen in der Ergonovingruppe im Vergleich zur Methergingruppe spricht für eine zu geringe Sensitivität der Provokations-Tests zumindest als Teilursache und liefert ein klinisches Argument für den Einsatz von Ergonovin als Provokations-Test. Da aber auch mit Ergonovin nur bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten mit Z.n. Infarkt Spasmen auslösbar sind, stehen thromboembolische Ereignisse und mikrovaskuläre Funktionsstörungen als Ursache für die Infarkte bei angiographisch unauffälligen Koronarien weiter zur Debatte. Das Krankheitsbild der mikrovaskulären Funktionsstörungen wird auch als „small vessel disease“, „mikrovaskuläre Angina“ oder „Syndrom X“ bezeichnet. Das Syndrom X wird als generalisierte Gefäß- und Bindegewbserkrankung mit Manifestation an zahlreichen inneren Organen im Sinne einer Mikroangiopathie betrachtet; im Herzen entspricht es den kleinen intramyokardialen

Gefäßen. Bei der Mehrzahl solcher Patienten finden sich auch zerebrale Perfusionsstörungen und vasomotorische Störungen am Unterarm als Hinweis auf eine generalisierte Vasopathie (131, 141, 144, 168, 123).

#### 1.4.3 Der koronare Vasospasmus ist mit einem spezifischen Risikoprofil verbunden.

Kardiovaskuläre Risikofaktoren beeinflussen Rheologie und Gefäßfunktion, insbesondere die Endothelfunktion. Sie wirken sich auf das Gleichgewicht der Regulation von Vasokonstriktion und -dilatation aus.

Beim Vergleich mit den Kontrollkollektiven (negative Ergonovin- und Methergin-Gruppen) konnte bei den “Spastikern” ein höherer Anteil von Tabakkonsum festgestellt werden. Der **Prozentsatz der Raucher** in den VA-Gruppen ist doppelt so hoch: 60-80% zu 40% ( $p < 0,05$ ).

Die Ergebnisse entsprechen der Studie von Scholl (147) und der Framingham - Studie (93): 90 % in der Gruppe mit Vasospastischer Angina zu 30 % in der Gruppe mit KHK zu 13 % in der Gruppe mit normalen Koronararterien. In der Studie von Harding an 1136 Patienten lag der Prozentsatz der Raucher in der Spasmus-Gruppe bei 80% zu 47% in der negativen Gruppe (76).

Es existieren Hinweise auf eine direkte spastische Wirkung des Tabaks auf die Koronargefäße, unabhängig von Arteriosklerose. Angiographisch konnten direkte vasokonstriktorische Effekte des Zigarettenrauchens nachgewiesen werden (113). In der genannten Studie ist jedoch nicht geklärt, inwieweit Plaquebildungen wirklich fehlen, da sich z.B. mittels intrakoronarem Ultraschall auch bei angiographisch normalen Koronararterien häufig Veränderungen im Sinne einer Koronarsklerose nachweisen lassen.

In Bezug auf die anderen Risikofaktoren konnten wir keine signifikante Unterschiede zwischen den 4 Vergleichsgruppen feststellen.

Im Hinblick auf die gefundenen deutlichen Unterschiede zwischen Ergonovin und Methergin stellt sich berechtigt die Frage, welche der zwei Substanzen den klinischen Zweck des Provokations-Tests besser erfüllt, nämlich eine Aussage zu machen, ob eine Gefährdung besteht und ob eine Therapie notwendig ist.

Die dreifach höhere Sensitivität von Ergonovin sagt aus, daß spastische Reaktionen, die mit ihm nachweisbar sind, mit Methergin evtl. übersehen werden können.

Andererseits wäre es auch möglich, daß der Ergonovintest durch seine unphysiologisch starke Wirkung positive Ergebnisse bei Patienten, insbesondere Patientinnen liefert, die eigentlich durch eine ausreichend gute Endothelfunktion gegenüber physiologischen Spasmen geschützt sind.



## **2 Quantitativer Vergleich der koronaren Antwort auf Ergonovin bzw. Methergin und NTG in Patienten mit spastischer Angina und in Kontrollpatienten**

### **2.1 Einleitung:**

Angiographische Studien die sich mit der chronologischen Änderung der Lokalisation des koronaren Spasmus befassen, demonstrieren, daß die Mehrheit der Spasmen wiederholt in den selben Segmenten auftreten. Bei einem kleinen Teil der Fälle (immerhin 16% in der Arbeit von Ozaki (133) fluktuiert der Spasmus in ein anderes Segment oder neues Gefäß.

Lokale Hypersensibilität für vasokonstriktorische Stimuli und hoher Basaltonus der Koronararterien scheinen eine entscheidende Rolle in der Ätiologie des Spasmus zu spielen.

Wir wollten deshalb prüfen, ob die nichtspastischen Segmente in den Gefäßen von Patienten mit VSAP anders auf pharmakologische Provokation reagieren als solche von Patienten mit gesunden Koronarien.

Verglichen wurde die Antwort der Testgruppe und der Kontrollgruppe auch in Bezug auf den applizierten Vasokonstriktor: Ergonovin bzw. Methergin.

Vermessen wurden Segmente mit normaler Reaktion, Segmente mit diffusen und lokalen Spasmen auf Provokation mit Vasokonstriktor und Vasodilatator aus Röntgenluminogrammen von Koronararterien bei Patienten mit Ausschluß einer KHE und einer VSAP (Kontrollkollektiv) und einer VSAP (Testkollektiv) nach klinischen und angiographischen Kriterien mit folgenden Fragestellungen:

1. Quantitativer Vergleich der spastischen Wirksamkeit von Methergin und Ergonovin.
2. Beurteilung der Reaktionsbreite und des Basaltonus der normalen Segmente spastischer und gesunder Gefäße unter Berücksichtigung von Testsubstanz, Geschlecht, Diagnose und Gefäßdurchmesser.

## 2.2 Methoden

### 2.2.1 Beschreibung der Patienten und Auswahlkriterien:

**A/ Gruppe von Patienten mit gesunden Koronararterien (= Kontrollkollektiv):**

Eingeschlossen wurden Koronarangiogramme von Patienten, die wegen Verdacht auf Angina pectoris am DHZB/Virchow-Krankenhaus in der Zeit vom 1.1.95 bis zum 1.1.96 invasiv untersucht wurden. Bei unauffälligem Koronarangiogramm (keine fixierten Stenosen, keine Wandirregularitäten) wurden Ergonovin bzw. Methergin appliziert. Am DHZB/Virchow-Krankenhaus ist es üblich bei Patienten mit entsprechender Klinik und unauffälliger Koronarangiographie einen Provokations-Test zum Ausschluß von VSAP durchzuführen. Für den Provokationstest wurde Ergonovin oder Methergin nach zufälligen Kriterien angewendet.

Die Untergruppe von Patienten mit negativem Provokationstest, also die Patienten ohne KHE und ohne VSAP, bildet das Kontrollkollektiv.

- ◆ Die **Ergonovin-Kontrollgruppe** besteht aus 3 Frauen und 7 Männern; das Gesamalter der Gruppe beträgt 56,2 Jahre (Alter der Frauen: 46, Alter der Männer: 61 )
- ◆ Die **Methergin-Gruppe** umfaßt 4 Frauen und 4 Männer mit Gesamalter 43 Jahre (Alter der Frauen: 62, Alter der Männer: 46 )

**B/ Die Untergruppe von Patienten, bei der sich durch den Provokationstest ein Spasmus auslösen ließ, bildet das Testkollektiv:**

- ◆ Die **Ergonovin-Testgruppe** umfaßt 6 Frauen und 4 Männer mit einem Gesamalter von 53 Jahren (Alter der Frauen: 53, Alter der Männer: 53 )
- ◆ Die **Methergin-Testgruppe** besteht aus einer Frau und 6 Männern mit durchschnittlichem Alter von 59 Jahren (Alter der Frau: 65, Alter der Männer: 58 )

Bei der Analyse der Vasoreagibilität der Vergleichsgruppen wurde der Effekt der Testsubstanzen nach seiner proximaler, bzw. distaler Lokalisation betrachtet.

Die proximalen und medialen Teile der RCA, die proximaale LAD und proximale und

mediale LCX werden als **groß** bezeichnet.

Alle anderen Gefäße sind als **klein** zusammengefaßt.

#### 2.2.2 Untersuchungsprotokoll:

Zur Indikation und Durchführung der Intervention darf auf die entsprechenden Abschnitte in Teil 1 verwiesen werden.

Im Rahmen dieser Studie wurde der Test insgesamt 35 mal durchgeführt. Dabei traten keine schwerwiegende Komplikationen (Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt) auf. Gelegentlich kamen leichte Nebenwirkungen wie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Übelkeit vor.

#### 2.2.3 Quantitative Koronarvermessung (QCA):

Für die quantitativen Auswertungen wurde das am DHZB entwickelte automatische computergestützte Gefäßauswertungsprogramm für Koronarangiographien "QANSAD" benutzt (132).

Von den Koronarangiographiefilmen der Patienten wurden geeignete Einzelaufnahmen folgender Sequenzen über einen Videoframegrabber digitalisiert:

- Kontrollaufnahme mit Kontrastmittel
- Aufnahme nach Vasokonstriktion mit Ergonovin, bzw. Methergin (0,3 bis 0,4 mg) i.v. provoziert
- Aufnahme nach Dilatation mit NTG (0,3 mg) i.c. appliziert

Die folgenden 3 Bilder sind Beispiele für die beschriebenen Aufnahmen mit den Meßergebnissen des Computerprogramms „QANSAD“

Bild 1: Konrollaufnahme der RCA:

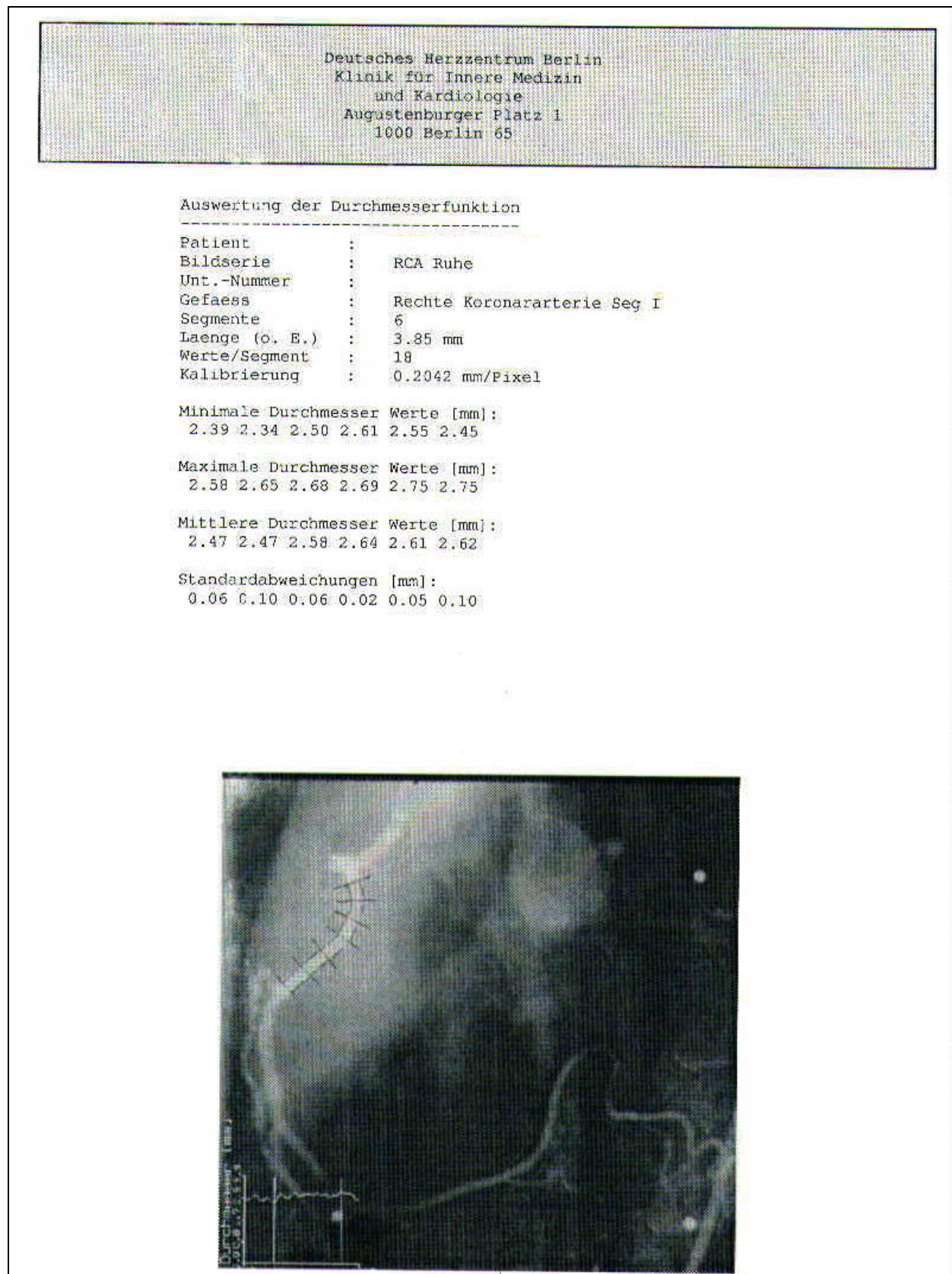


Bild 2: Aufnahme der RCA nach Provokation mit Vasokonstriktor

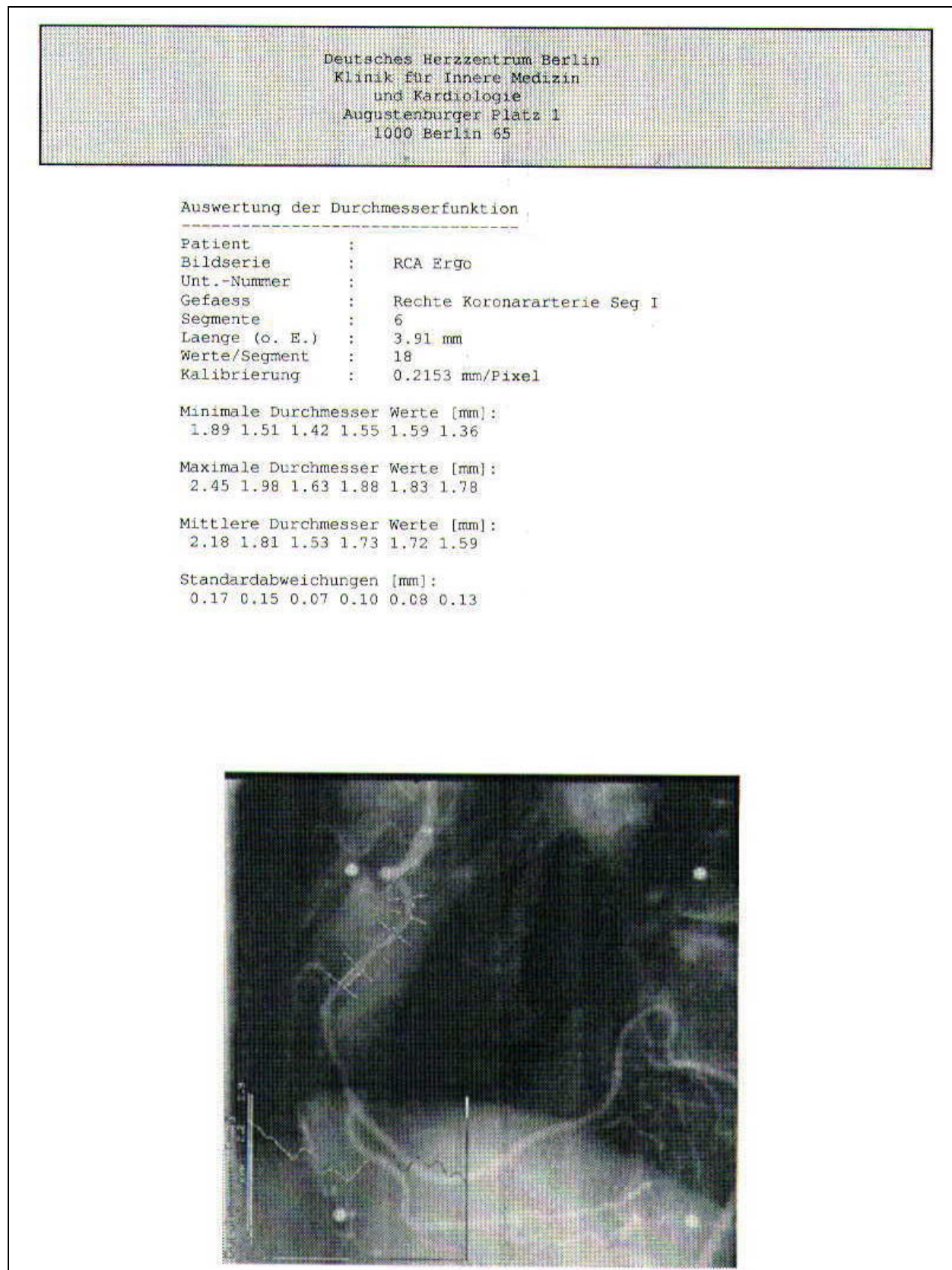




Bild 3: RCA-Aufnahme nach NTG-Applikation

Deutsches Herzzentrum Berlin  
Klinik für Innere Medizin  
und Kardiologie  
Augustenburger Platz 1  
1000 Berlin 65

Auswertung der Durchmesserfunktion

Patient :  
Bildserie : RCA NTG  
Unt.-Nummer :  
Gefäß : Rechte Koronararterie Seg I  
Segmente : 6  
Länge (o. E.) : 4.05 mm  
Werte/Segment : 18  
Kalibrierung : 0.2169 mm/Pixel

Minimale Durchmesser Werte [mm]:  
2.81 2.43 2.44 2.19 2.64 2.74

Maximale Durchmesser Werte [mm]:  
2.99 2.91 2.67 2.73 2.80 2.94

Mittlere Durchmesser Werte [mm]:  
2.92 2.60 2.59 2.46 2.68 2.85

Standardabweichungen [mm]:  
0.06 0.18 0.07 0.18 0.04 0.07



Diese Cine - Aufnahmen werden folgendermaßen quantitativ analysiert:

Die auszuwertenden Bilder werden auf dem Projektor selektiert und über eine Videokette digitalisiert (frame grabber). Der nächste Schritt ist die Kalibrierung des Bildes. Der Kalibrierungsfaktor (Pixel / mm) wird benötigt um Pixelwerte in absolute Größen umzurechnen. Als Kalibrierungsmethode wird in dieser Arbeit der Untersuchungskatheter als Objekt mit bekannter Größe benutzt. Aus der automatischen Bestimmung des Katheterdurchmessers in Pixel und aus dem Vergleich zu seiner bekannten absoluten Größe wird der Umrechnungsfaktor bestimmt.

Die Gefäßerkennung erfolgt nach semi-automatischer Mittellinienverfolgung: mit dem Cursor wird vom Untersucher die ungefähre Mittellinie des Segments markiert. Mit dem automatischen Kantendetektionsalgorithmus des Programms werden die Kanten des Gefäßes erkannt. Eine Korrektur der Kissen-Verzerrung durch die Röntgen-Strahlen (Entzerrung) und der beugungsbedingten Vergrößerung kleiner Strukturen (Punkstreukorrektur) werden durchgeführt. Als Ergebnis wird für das entsprechende Gefäßsegment der mittlere Durchmesser und seine Standardabweichung angegeben.

Diese Studie ist also eine computergestützte monoplane Durchmesseranalyse, die sich an den Gefäßkanten orientiert; ohne Zoom (Vergrößerung des Bildausschnittes), mit Entzerrung, mit Punkstreukorrektur (60, 162, 1, 132).

Das Meßproblem des Untersuchers besteht darin, den Durchmesser der Segmente der Kontrollaufnahme mit dem Durchmesser derselben nach den zwei Pharmakaapplikationen zu vergleichen. Das ist mit folgenden Schwierigkeiten verbunden:

- Korrespondierende Gefäßpunkte zu finden, die in allen 3 Aufnahmen (Ruhe, nach Ergo, nach NTG) zu erkennen sind. Als solche charakteristische Stellen scheinen am besten geeignet die Gefäßverzweigungen zu sein. In dieser Studie wird ein Segment als der Bereich zwischen 2 Gefäßverzweigungen definiert.
- Das Segment soll überlagerungsfrei sein, aus der Enddiastole und aus dem Anfang der Kontrastmittelfüllung ausgewählt werden.
- Das Segment soll eine gut erkennbare und glatte Kontur über den ganzen Verlauf zeigen; dadurch wird die Standardabweichung der Meßwerte gering gehalten.

- Es sollen möglichst alle Segmente erfaßt werden aus Gründen der Vollständigkeit.
- Die Segmente dürfen wegen der Verjüngung der Gefäße nicht lange sein: langstreckige Segmente wurden in Stücke mit einer Länge von 4 mm geteilt.
- Die zu vergleichenden Aufnahmen sollen unter gleichen Projektionsbedingungen und -winkel gemacht werden.

Vermessungen fanden sowohl an größeren proximalen (<3mm), als auch an kleineren Gefäßen (>1,5 mm) statt.

Vermessen wurden insgesamt 942 Segmente.

#### 2.2.4 Meßwerte und Statistik:

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden für jedes Segment neben den Rohdaten folgende Differenzen bezogen auf Mittelwerte berechnet:

a/ **Dilatation (%)**:  $= (N-R) / [(N+R)/2]$

R = Gefäßdurchmesser in der Kontrollaufnahme

N = Durchmesser in der Aufnahme nach NTG-Applikation

b/ **Konstriktion (%)**:  $= (R-E) / [(R+E)/2]$

R = Gefäßdurchmesser in der Kontrollaufnahme

E = Durchmesser in der Aufnahme nach Anwendung einer der beiden Vasokonstriktoren: Ergonovin, bzw. Methergin

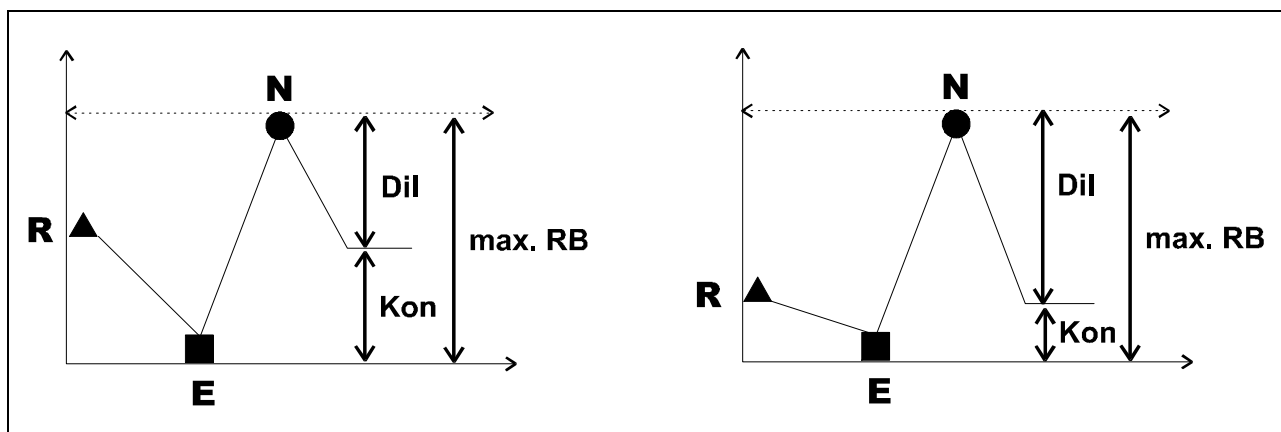


c/ **Index für Basaltonus = Dilatation % / Konstriktion %**

Es handelt sich um einen dimensionslosen Parameter, der das Verhältnis der Dilatationsreserve zu Konstriktionsreserve darstellt. Der Index für Basaltonus ist der maximalen Reaktionsbreite nicht gleichzusetzen. Wir betrachten die maximale Reaktionsbreite als konstante Größe für ein bestimmtes Gefäßsegment, die sich aus der Differenz zwischen dem Diameter nach maximaler Dilatation und dem Diameter nach maximaler Konstriktion ergibt. Innerhalb dieser maximalen Reaktionsbreite kann dann die Ratio der dilatatorischen Reaktion zu konstriktorischer Reaktion (beide bezogen auf Ausgangsdurchmesser) zur Beurteilung des Basaltonus dieses Gefäßsegments herangezogen werden. Die Aussagen, die dieser Index an Segmenten mit und ohne Spasmus ermöglicht werden im Folgenden schematisch dargestellt.

Schema 1: Segment **ohne**  
erhöhten Basaltonus

Schema 2: Segment **mit** erhöhtem  
Basaltonus (wie bei Spasmusneigung)



*Legende:*

**R** = Ausgangsdurchmesser in der Kontrollaufnahme

**E** = Gefäßdurchmesser nach maximaler Konstriktion

**N** = Durchmesser nach maximaler Dilatation

**Dil** = Dilatatorische Reaktion =  $(N-R) / [(N+R)/2]$  in %

**Kon** = Konstriktorische Reaktion =  $(R-E) / [(R+E)/2]$  in %

**max RB** = maximale Reaktionsbreite =  $N - E / [(N+E)/2]$  in %

Schema 2 demonstriert einen erhöhten Basaltonus im Segment mit Neigung zu Spasmus durch Steigerung der Ratio Dil / Kon.

Für die Auswertung der Ergebnisse wurden folgende statistische Verfahren benutzt:

- Darstellung von Mittelwerten und Standardabweichung
- Zur Beurteilung von Gruppenunterschieden: Student's t-Test, Varianzanalyse mit Bonferroni korrektur
- Eine Analyse der Interaktionen und Bedeutung unterschiedlicher kategorialer Einflußgrößen auf die Meßergebnisse wurde mittels einer Multivarianzanalyse (general factorial design mit dem Programm SPSS) durchgeführt
- Für die gefundenen Unterschiede der Reaktion proximaler „normaler“ Koronarsegmente bei Patienten mit VSAP gegenüber Patienten ohne VSAP wurde eine logistische Regression durchgeführt.

## 2.3 Ergebnisse

### 2.3.1 Ergebnisse der quantitativen Analyse in absoluten Werten

Alle Ergebnisse sind tabellarisch im Anhang präsentiert. Sie zeigen die mittleren Diameter der Segmente in folgenden 3 Aufnahmen: Kontrollaufnahme in Ruhe („Ohne“), Aufnahmen nach Vasokonstriktor („Ergo“) und Vasodilatator-Applikation („NTG“). Die Werte sind eingeteilt in Gruppen und nach Geschlecht.

Die 4 Gruppen sind:

- ◆ **EK:** Gefäße von Patienten mit Vasospastik, provoziert mit Ergonovin
- ◆ **MK:** Gefäße von Patienten mit Vasospastik, provoziert mit Methergin
- ◆ **EG:** Gefäße von Patienten mit normaler (gesunder ) Reaktion auf Ergonovin
- ◆ **MG:** Gefäße von Patienten mit normaler Reaktion auf Methergin

In den 2 Gruppen der Gefäße mit Spastik (MK und EK) wurden zusätzlich die Unterschiede zwischen Segmenten mit diffusem Spasmus, mit lokalem Spasmus und Segmenten mit normaler Reaktion dargestellt.

### 2.3.2 Ergebnisse der Analyse der Änderungen des Gefäßdiameter nach pharmakologischer Provokation mit graphischer Darstellung der Variablen: Dilatation (%), Konstriktion (%) und Index für Basaltonus.

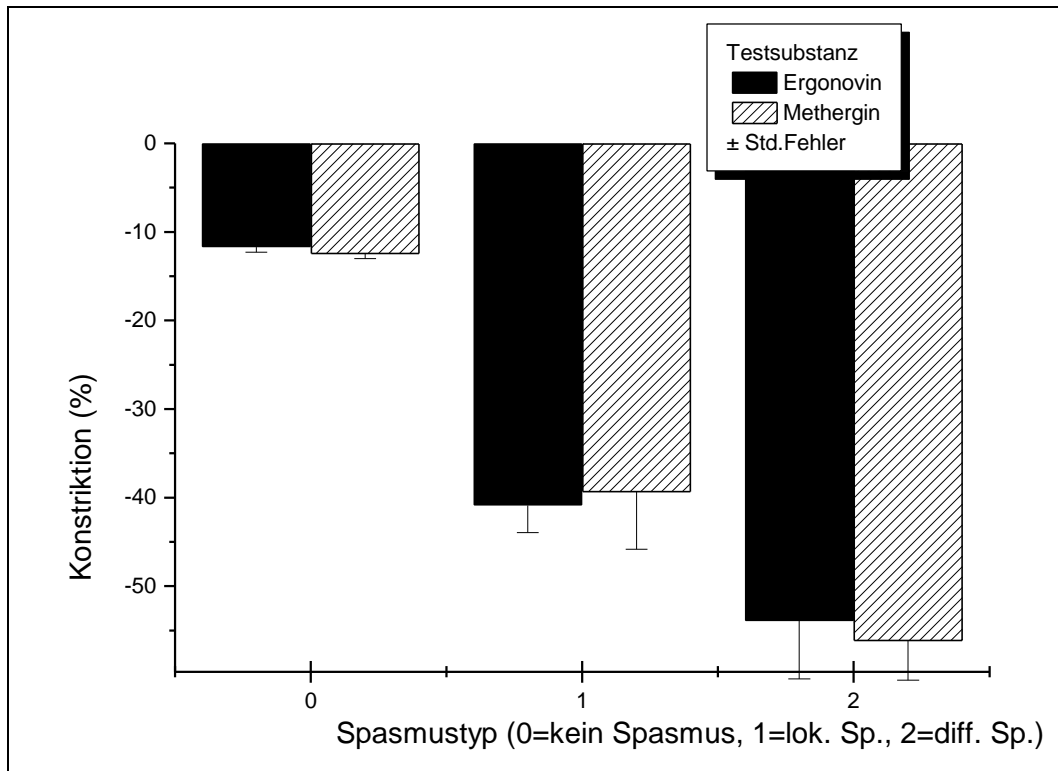
A/ Graphische Darstellung der ermittelten Konstriktion und Dilatation in % und des Index für Basaltonus in allen Segmenten der **Gefäße von Patienten mit VSAP** (Graphiken 1, 2, 3 und 4)

Die Gefäße werden unterteilt in Segmente mit lokalem Spasmus, mit diffusem Spasmus und solche mit normaler Reaktion auf konstriktorische Provokation.

Das Testkollektiv besteht aus 17 Patienten; bei 10 von ihnen wurde der Spasmus mit Ergonovin ausgelöst und bei 7 mit Methergin.

**A.1. Effekt der **konstriktorischen Provokation** mit Ergonovin bzw. Methergin in Segmenten mit diffusem, lokalem Spasmus und ihnen benachbarten normalen Segmenten**

Graphik 1: Die Variabilität der Vasokonstriktion in % gruppiert nach Spasmustyp und Testsubstanz



Die Provokation mit dem Vasokonstriktor erzeugt in den **Segmenten ohne Spasmen** eine milde diffuse Einengung um 11% ohne wesentlichen Unterschied zwischen den 2 Testsubstanzen.

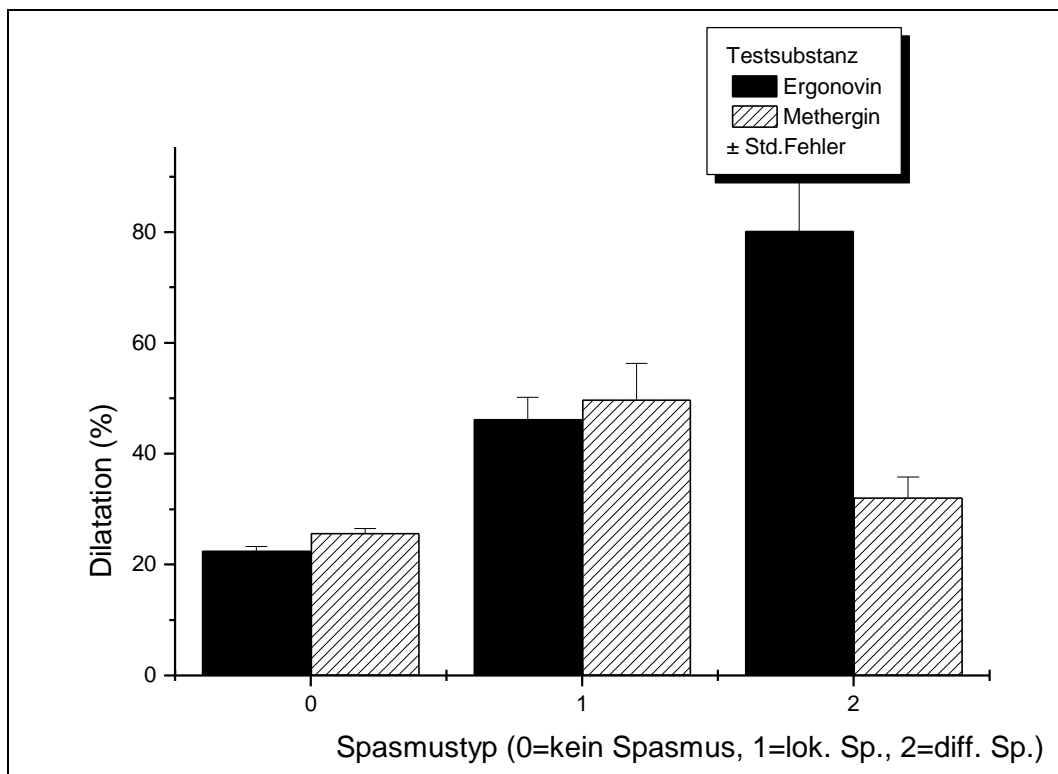
Die prozentuelle Änderung des Gefäßdiameters in **Segmenten mit lokalem Spasmus** beträgt hier ca 40% und in **Segmenten mit diffusem Spasmus** um 60%, sowohl bei Provokation mit Ergonovin, als auch mit Methergin.

Statistisch wird kein signifikanter Unterschied zwischen den Testsubstanzen in den 3 Gruppen gefunden ( $p > 0,05$ ).

Der Unterschied zwischen den 3 Segmentgruppen ist signifikant (Varianzanalyse  $p < 0,001$ ).

## A.2. Dilatatorische Reaktion in den 3 Segmentenklassen der VSAP-Gruppe

Graphik 2: Vasodilatatorischer Effekt von NTG an Gefäßen mit Spasmus provoziert mittels Ergonovin, bzw. Methergin



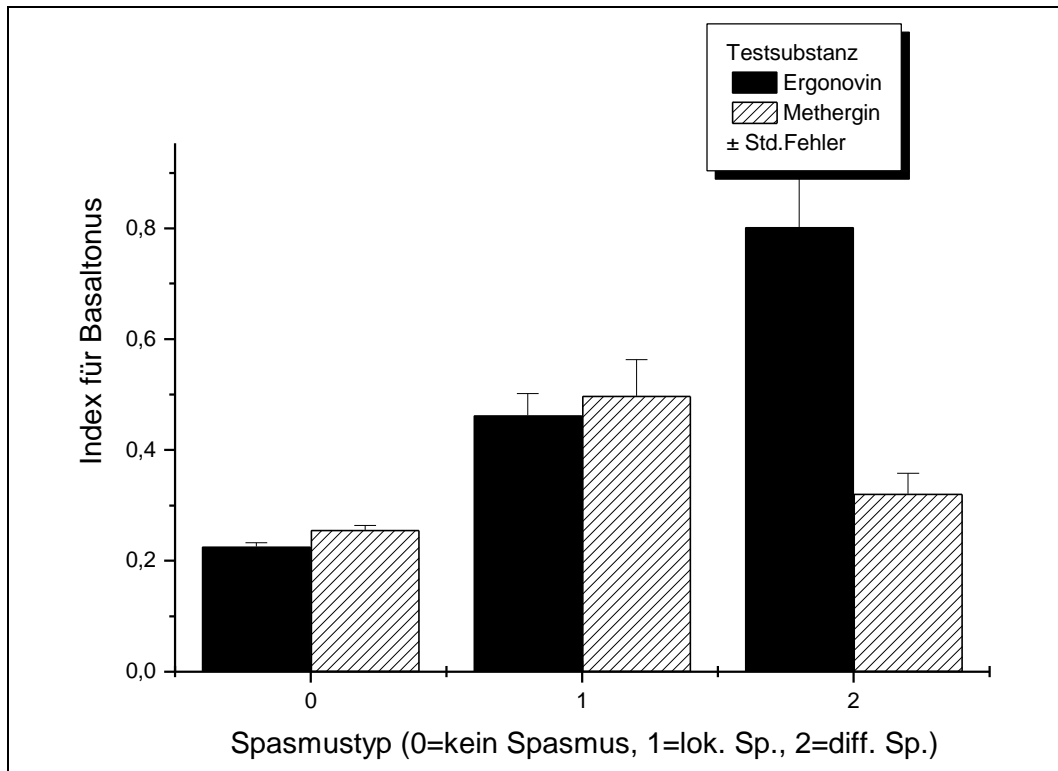
Die mit **Ergonovin** getesteten spastischen Segmente zeigen eine viel stärkere Dilatationsreaktion (lokale Spasmen: 50%, diffuse Spasmen: 80%) als die benachbarten normalen Segmente (20%). Dieser Unterschied ist signifikant mit  $p\text{-Wert} < 0,05$ .

Während die Provokation mit Methergin bei **lokalen Spasmen** identische Verhältnisse wie mit Ergonovin zeigt, ergibt sich in der **Gruppe mit diffusen Spasmen** ein deutlicher Unterschied in der NTG-abhängigen Vasodilatation, je nachdem, ob Methergin oder Ergonovin den Spasmus auslöst.

In der **Methergin-Gruppe** bewirkt NTG an Segmenten mit **diffusen Spasmen** nur eine Relaxation von 30 %, die in etwa der der normalen Segmente entspricht.

Der Unterschied zwischen den Testsubstanzen in der Gruppe der diffusen Spasmen ist signifikant ( $p < 0,01$ ).

Graphik 3: Die Variabilität des **Index für Basaltonus** in Abhängigkeit vom Spasmustyp und Testsubstanz



Der Index für Basaltonus in den Segmenten **ohne Spasmus** und Segmenten mit **lokalem Spasmus** zeigt keine Abhängigkeit von der Testsubstanz.

Der Index für Basaltonus in den Segmenten mit **lokalem Spasmus** liegt wie erwartet höher ( $\times 2$ ) als der der Segmente mit normaler Reaktion ( $p < 0,05$ ).

Die Ratio Dil / Kon der lokalen Spasmen provoziert mit Methergin entspricht in ihrem Ausmaß der der lokalen Spasmen provoziert mit Ergonovin.

Bei den mit **Methergin** provozierten **diffusen Spasmen** erscheint der Index für Basaltonus erniedrigt, bedingt durch die verminderte Reaktion auf NTG, im Vergleich zu den mit Ergonovin provozierten.

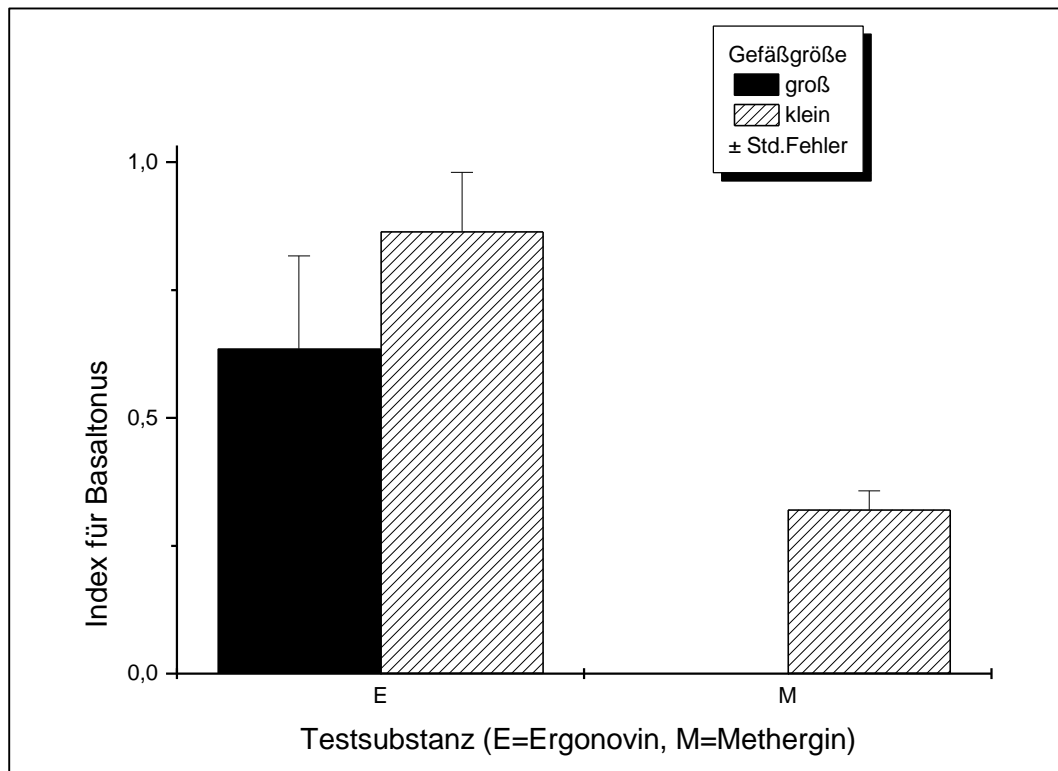
Die erhobenen Befunde könnten dafür sprechen, daß die Segmente der lokalen und diffusen Spasmen tatsächlich unterschiedlich sind und daß sich Ergonovin und Methergin in ihrem Wirkmechanismus unterscheiden, bzw. die Kombination von Methergin und NTG anders

als die Kombination von Ergonovin und NTG an diesen Gefäßen wirkt.

Offensichtlich spielt die provozierende Substanz eine untergeordnete Rolle bei der Auslösung lokaler Spasmen, während Segmente mit diffusen Spasmen mit Ergonovin anders reagieren als entsprechende mit Methergin.

Eine mögliche Erklärung für die ausgeprägtere dilatatorische Reaktion der Ergonovin - Gruppe der diffusen Spasmen wäre gegeben, wenn es sich herausstellt, daß diese Gruppe vor allem aus kleinen Segmenten besteht. Im folgenden wird versucht diese Unterschiede näher zu analysieren.

Graphik 4: Darstellung der Gefäßgrößenklassen in der Gruppe der **Segmente mit diffusem Spasmus** gruppiert nach Provokationssubstanz:



Aus diesen Befunden geht hervor, daß Methergin nur vereinzelt diffuse Spasmen und nur an kleinen Gefäßen auslöst. Während Ergonovin wesentlich mehr diffuse Spasmen und auch an großen Gefäßen provoziert. Dieses Ergebnis spricht dafür, daß diffuse Spasmen relativ typisch für Ergonovin und atypisch für Methergin sind.

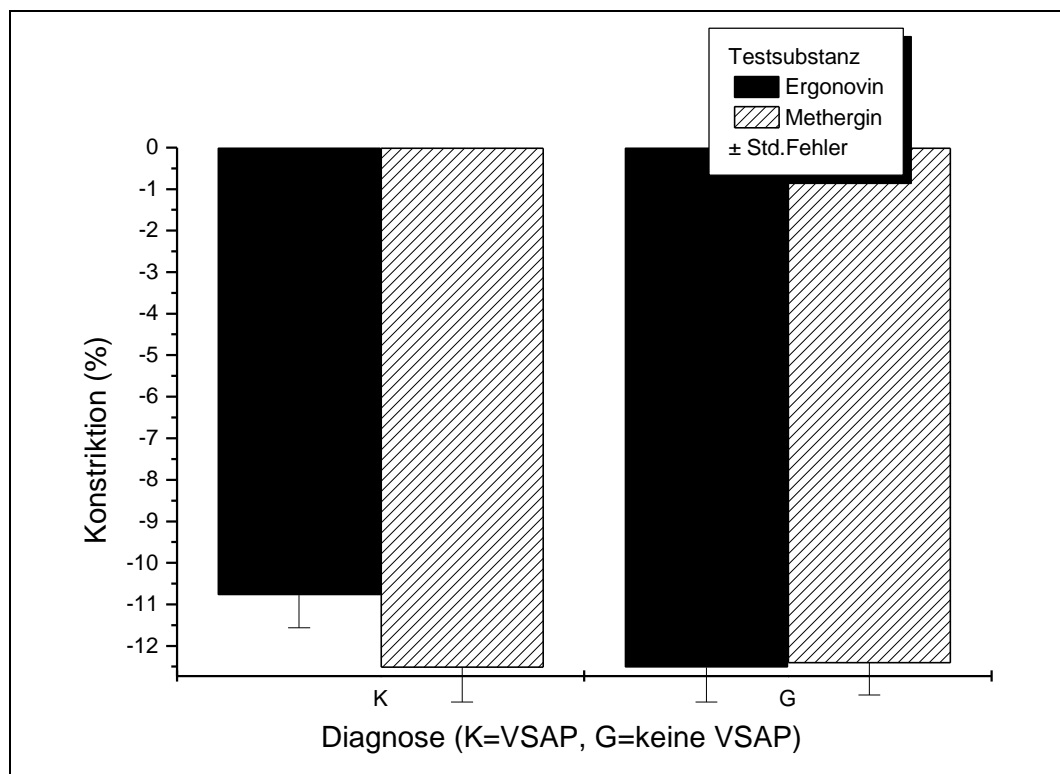
## B/ Darstellung der Reaktion der **normalen Segmente in der Gruppe mit Vasospasmus und in der Kontrollgruppe**

Die folgenden Untersuchungen dienen zur Beurteilung der Änderungen des Lumens der **normalen Segmente** in den 2 Gruppen von Patienten (mit VSAP und ohne VSAP). Die Befunde werden verglichen und die Unterschiede in der dynamischen vasomotorischen Antwort nach Abhängigkeit von Geschlecht, Gefäßgröße und pharmakologischer Testsubstanz analysiert.

### B.1. Konstriktorische und dilatatorische Reaktion der **normalen Segmente** auf Provokation in Abhängigkeit von **Testsubstanz** (Graphiken 5 und 6)

Die folgenden 2 Graphiken demonstrieren den konstriktorischen und dilatatorischen Effekt der Provokation in den 2 Untergruppen von normalen Segmenten der Patienten mit und ohne VSAP in Abhängigkeit von der Testsubstanz.

Graphik 5: Die Variabilität der Vasokonstriktion (%) gruppiert nach Testsubstanz (Ergonovin und Methergin) und Diagnose (Test- und Kontrollkollektiv)

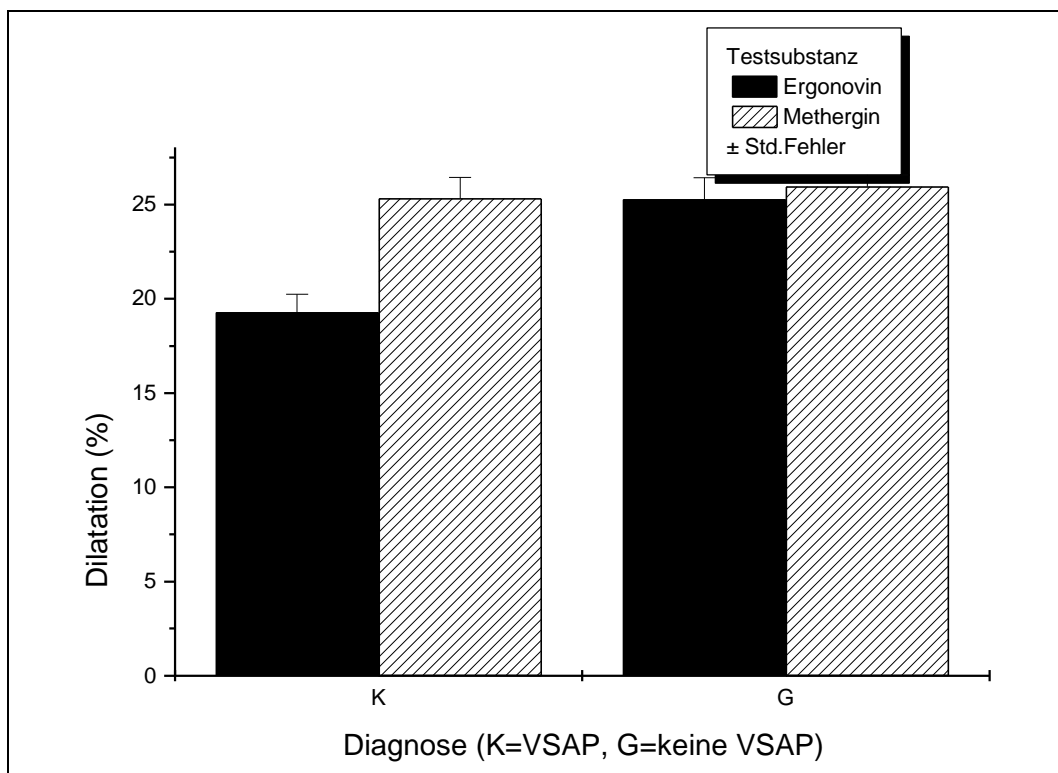




Wie aus dieser Graphik hervorgeht, erweist sich die vasokonstriktorische Reaktion der Gefäße als unabhängig bezüglich der Provokationssubstanz und bezüglich der Diagnosegruppe.

Bei den Ausschlußpatienten ist sie aber etwas niedriger nach Ergonovin bei "normalen" Segmenten von VSAP-Patienten. Der Unterschied ist nicht signifikant und ist möglicherweise als Zufallsbefund zu interpretieren.

Graphik 6: Dilatation in % in Relation von Testsubstanz und Diagnose

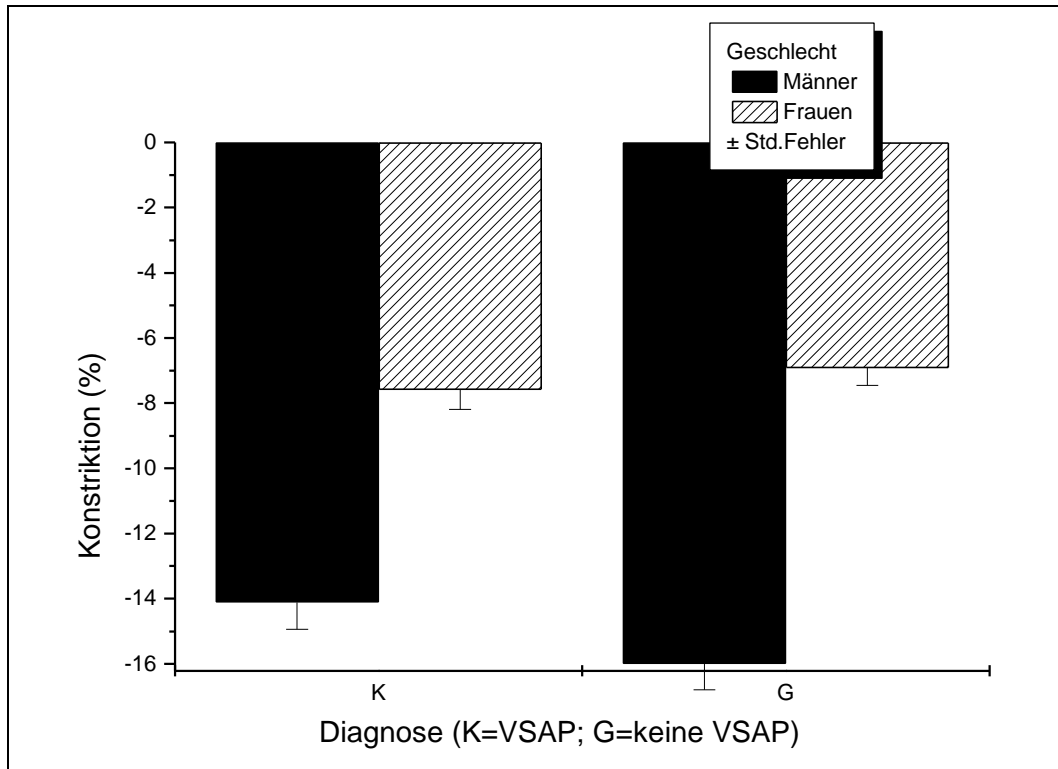


Die Dilatationsreaktion nach den beiden Provokationssubstanzen zeigt keine signifikanten Unterschiede in der Ausschlußgruppe.

Bei VSAP zeigt sich jedoch in der Gruppe mit Methergin eine ausgeprägtere Dilatation. Der Unterschied zwischen den Testsubstanzen an normalen Segmenten der Gruppe „VSAP“ ist signifikant ( $p < 0,05$ ).

**B.2.** Verhalten der koronaren Reagibilität der **normalen Segmente** in Abhängigkeit vom **Geschlecht** (Graphiken 7, 8, 9 und 10)

Graphik 7: Veränderlichkeit der Konstriktion (%) in Abhängigkeit vom Geschlecht in den 2 Vergleichsgruppen

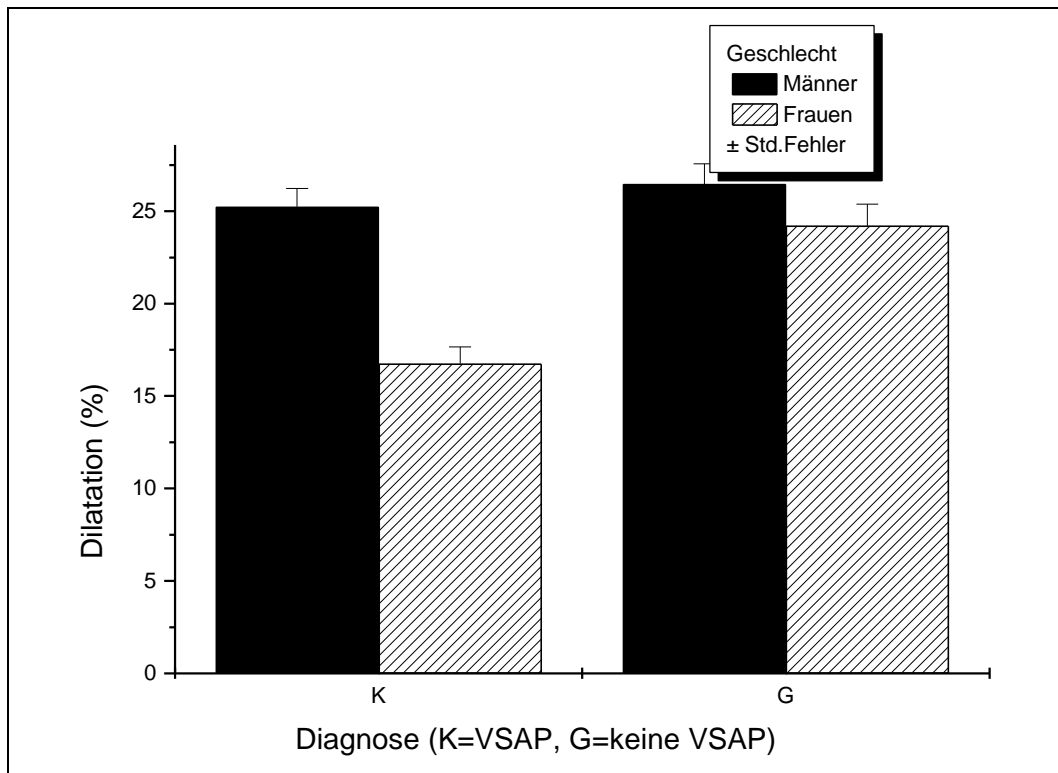


Die Konstriktion der Männer in den 2 Gruppen von Gefäßen beträgt im Mittel 15% und liegt bei den Frauen um 8%. Diese Differenzen sind signifikant mit  $p < 0,005$ .

Diese Befunde erweisen sich als unabhängig von Diagnosegruppe (Aussage signifikant).

Die stärkere Konstriktionsreaktion der Männer könnte mit einer schlechteren Endothelfunktion im Vergleich zu Frauen erklärt werden.

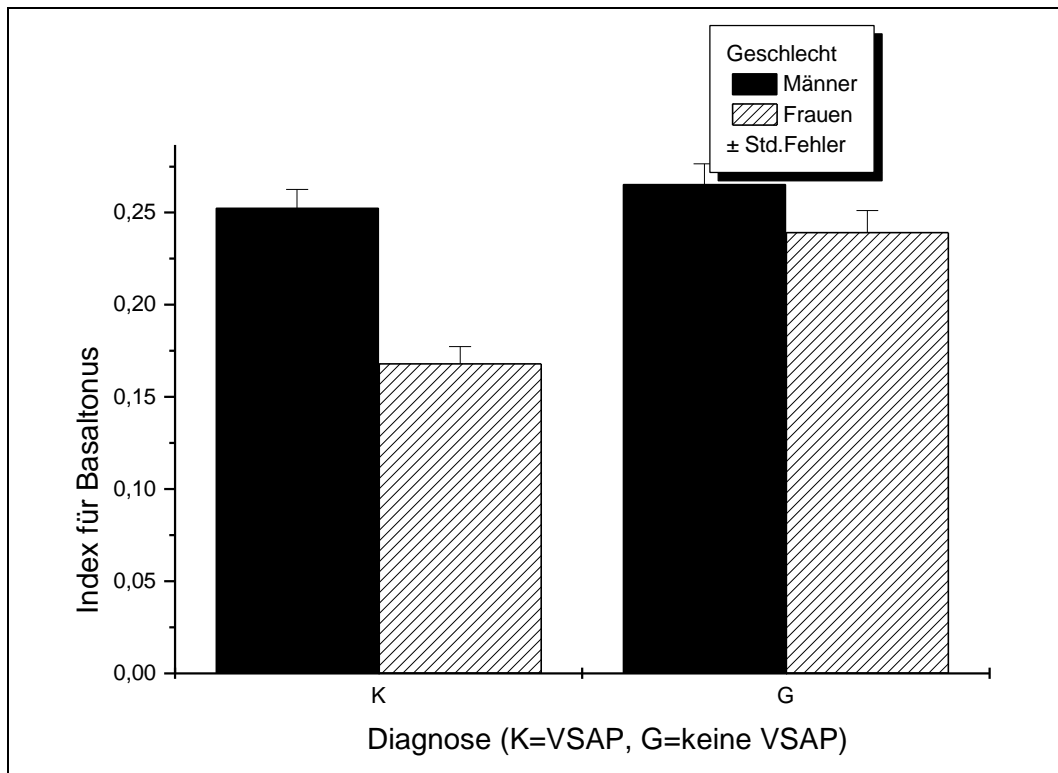
Graphik 8: Die Variable Dilatation (%) gruppiert nach Geschlechtsverteilung in den 2 Vergleichsgruppen



Bei der Betrachtung der **Reaktion der Frauen** stellt sich heraus, daß die Gefäße aus der Ausschlußgruppe eine bessere Dilatation aufweisen als die aus der VSAP-Gruppe: 24% gegenüber 17%. Dieser Unterschied ist signifikant,  $p < 0,005$ .

Die **Dilatationsreaktion der** Koronargefäße der **Männer** in den 2 Vergleichsgruppen ist gleich hoch und beträgt ca 25%.

Graphik 9: Darstellung des Index für Basaltonus gruppiert nach Geschlechtsverteilung in den Vergleichsgruppen



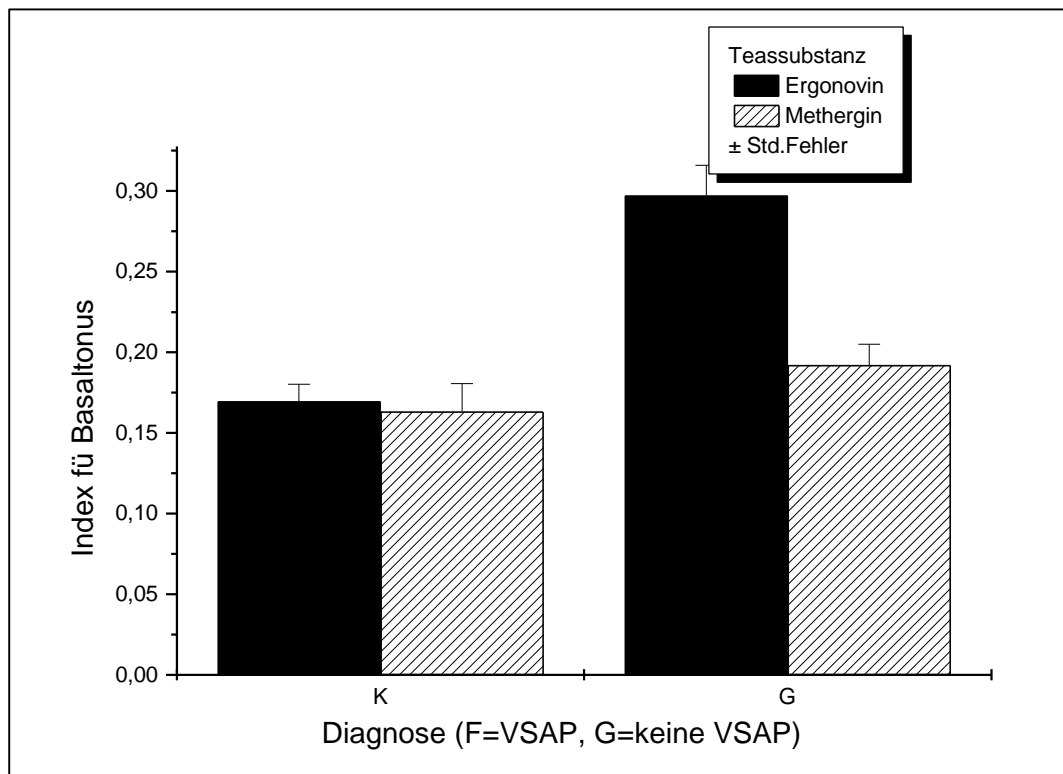
Die Männer haben einen höheren Index für Basaltonus als die Frauen. (signifikanter Unterschied mit  $p\text{-Wert} < 0,005$ ). Dieser Effekt ist unterschiedlichem Ausmaß in der Gruppe der Gefäße von Patienten mit Spasmusneigung und im Kontrollkollektiv zu beobachten.

Bei den Männern liegt der Basaltonus der gesunden Gruppe und der normalen Segmente der Gruppe „VSAP“ fast gleich hoch.

Die Frauen der VSAP-Gruppe besitzen einen niedrigeren Index für Basaltonus im Vergleich zu den Frauen der Ausschlußgruppe.

Da aus dem 1. Teil dieser Arbeit angenommen werden muß, daß evtl. Unterschiede bezüglich der Provokationssubstanz anzunehmen sind, wurde hier noch eine **weitere Subgruppenanalyse bei den Frauen** durchgeführt.

Graphik 10: Index für Basaltonus der **normalen Segmente bei Frauen** in den Vergleichsgruppen in Abhängigkeit von Testsubstanz



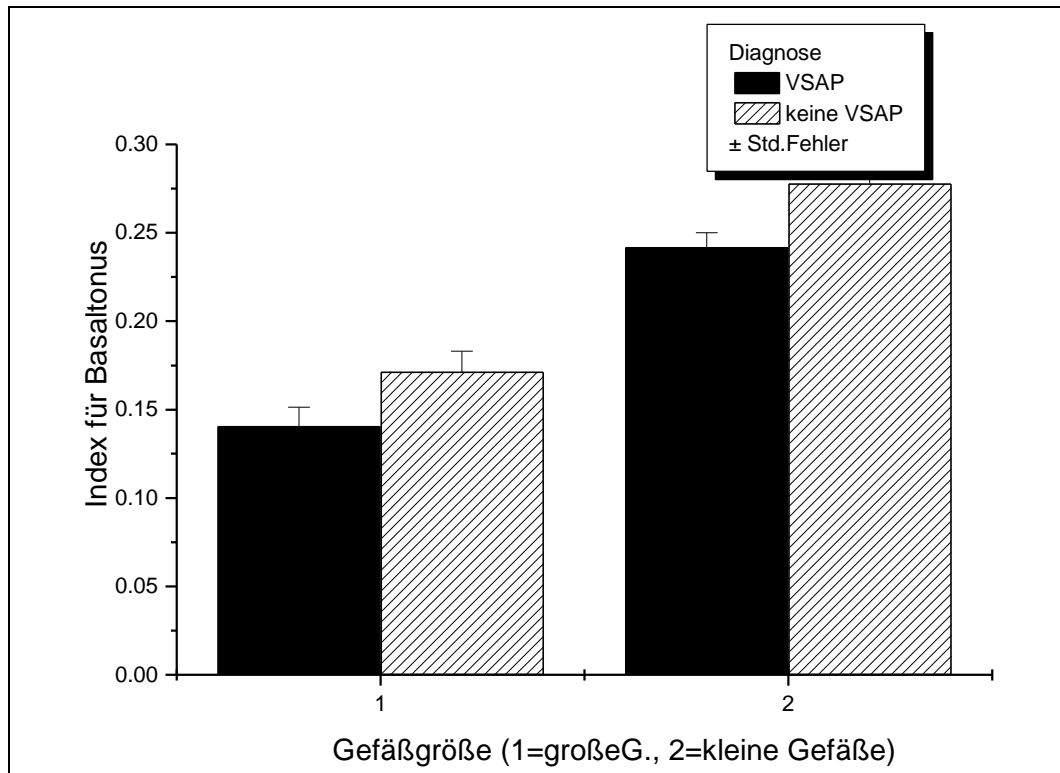
Hierbei zeigte sich, daß der Index für Basaltonus in der mit Ergonovin provozierten Ausschlußgruppe höher ist als in der VSAP-Gruppe und in der mit Methergin provozierten Ausschlußgruppe.

Diese Befunde sind vereinbar mit einer besseren Endothelfunktion in der Gruppe der gesunden Frauen im Verhältnis zu Frauen mit VSAP.

Außerdem folgt daraus, daß der insgesamt niedrige Index für Basaltonus bei den Frauen im Vergleich zu Männern nicht allein durch die Provokationssubstanzen erklärt werden kann und wohl auf eine bessere Endothelfunktion zurückgeführt werden muß.

### B.3. Abhängigkeit der Reaktion der **normalen Segmente** des Test- und Kontrollkollektivs von der **Gefäßgröße**

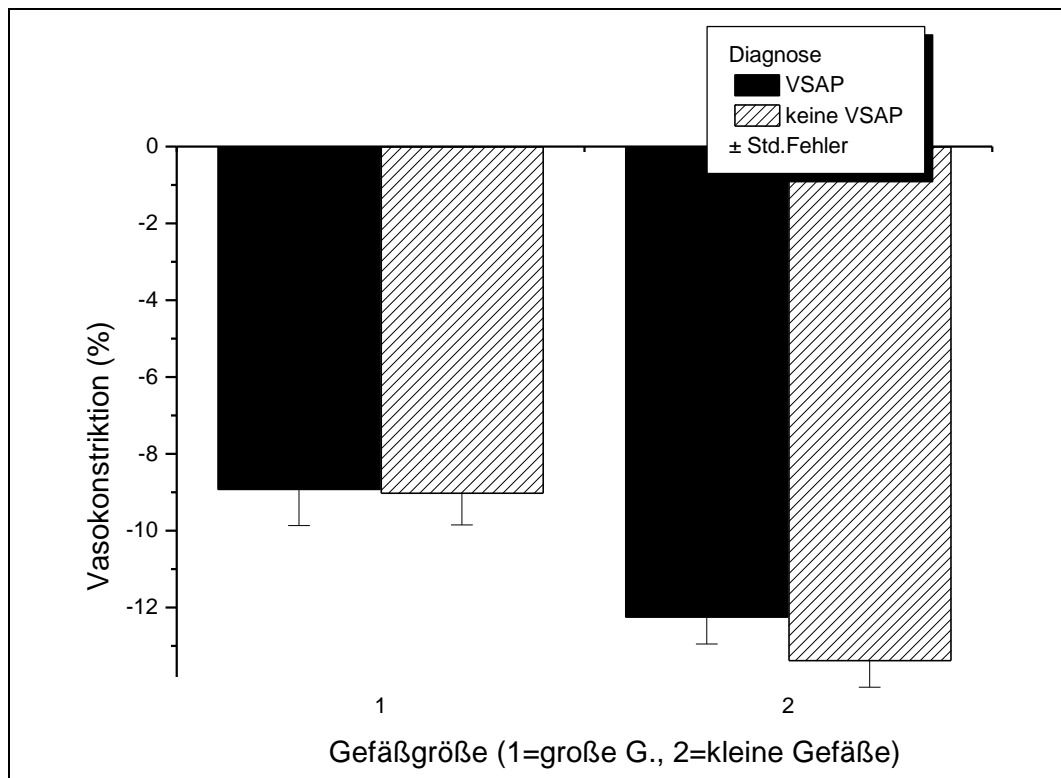
Graphik 11: Index für Basaltonus in Abhängigkeit von der Gefäßgröße in den 2 Vergleichsgruppen



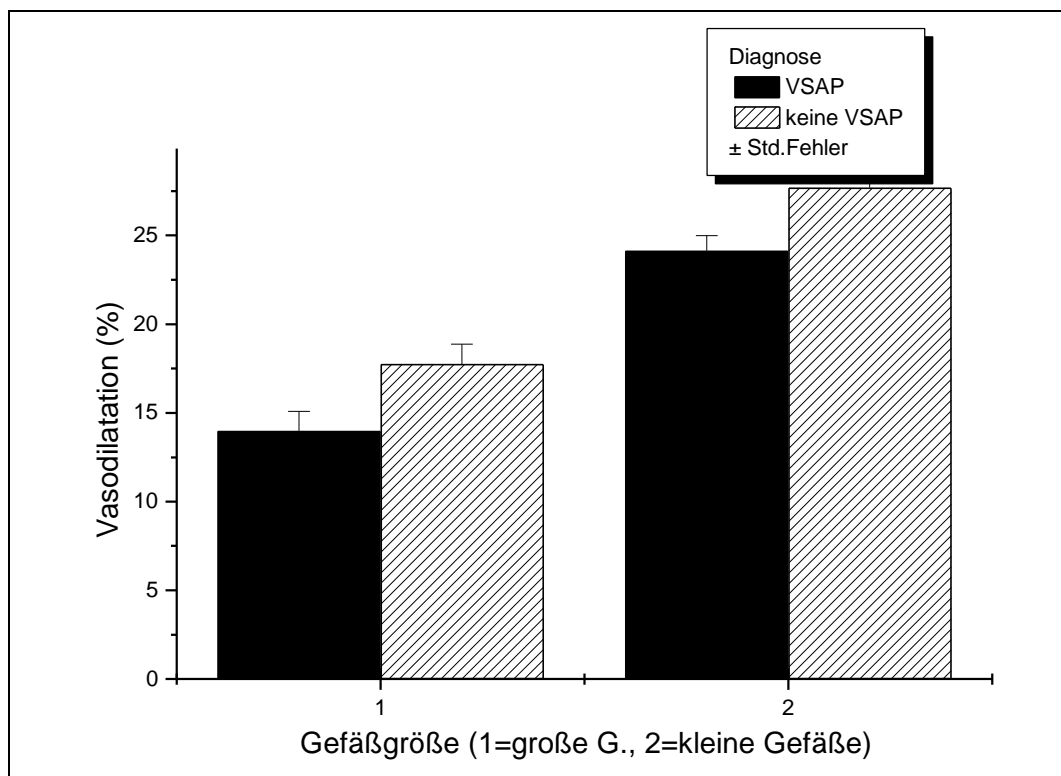
Die normalen großen Segmente der Gefäße der Patienten mit VSAP und der Ausschluß-Patienten zeigen einen um den Faktor 2 niedrigeren Index für Basaltonus als die Segmente der kleinen Gefäße der zwei Vergleichsgruppen (VSAP und Ausschluß VSAP) ( $p < 0,005$ ).

Dieser niedrigere Index für Basaltonus wird durch eine geringere Vasokonstriktion (ersichtlich aus Graphik 12) und eine ausgeprägt verminderte Vasodilatation (Graphik 13) bedingt.

Graphik 12: Prozentuale Vasokonstriktion gruppiert nach Gefäßgröße in den Vergleichsgruppen



Graphik 13: Dilatation (%) gruppiert nach Gefäßgröße in den Vergleichsgruppen

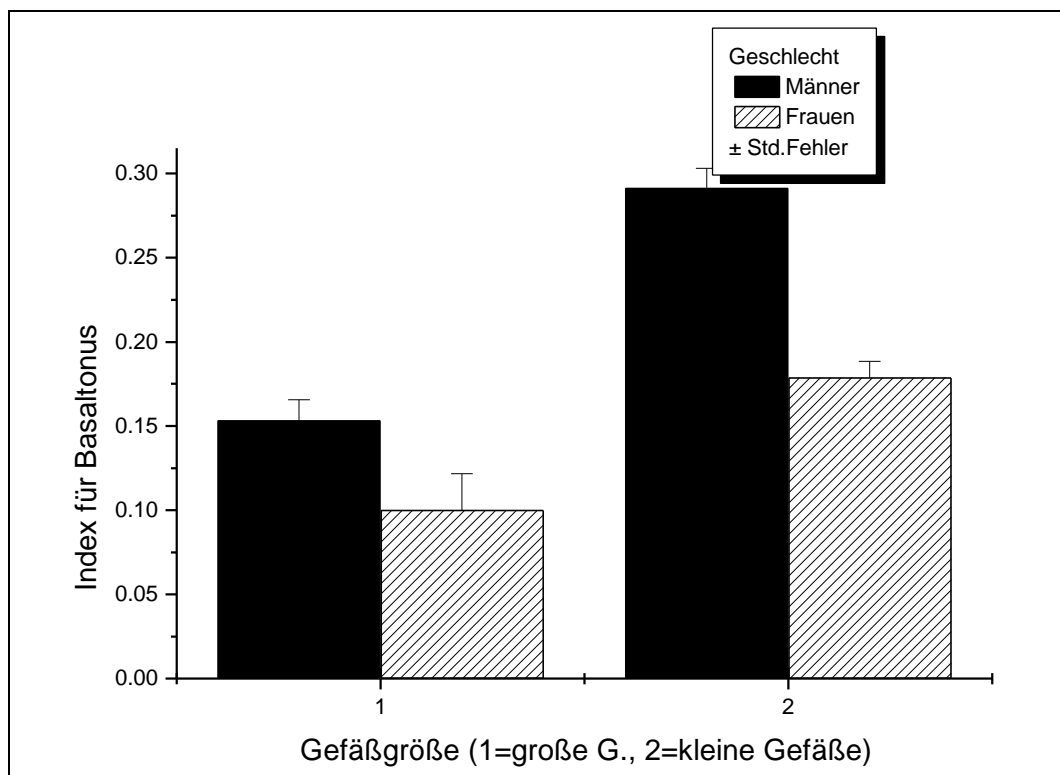


Die relativen Änderungen des Koronararteriendiameters in den normalen Segmenten von Patienten mit VSAP und in der Kontrollgruppe der gesunden Patienten sind ausgeprägter in den distalen Abschnitten (Konstriktion 12%, Dilatation: 25%) als in den proximalen (Konstriktion:9%, Dilatation 15%).

Um herauszufinden inwiefern geschlechtsspezifische Unterschiede hierbei eine Rolle spielen, werden folgende Subgruppenanalysen durchgeführt.

**B.3.1.** Beeinflussung der Reagibilität durch die **Interaktion von Gefäßgröße und Geschlecht** in den Vergleichsgruppen (Graphiken 14 und 15)

Graphik 14: Darstellung des Index für Basaltonus in Abhängigkeit von Gefäßgröße und Geschlecht in den normalen Segmenten der Gruppe von **Gefäßen mit VSAP**

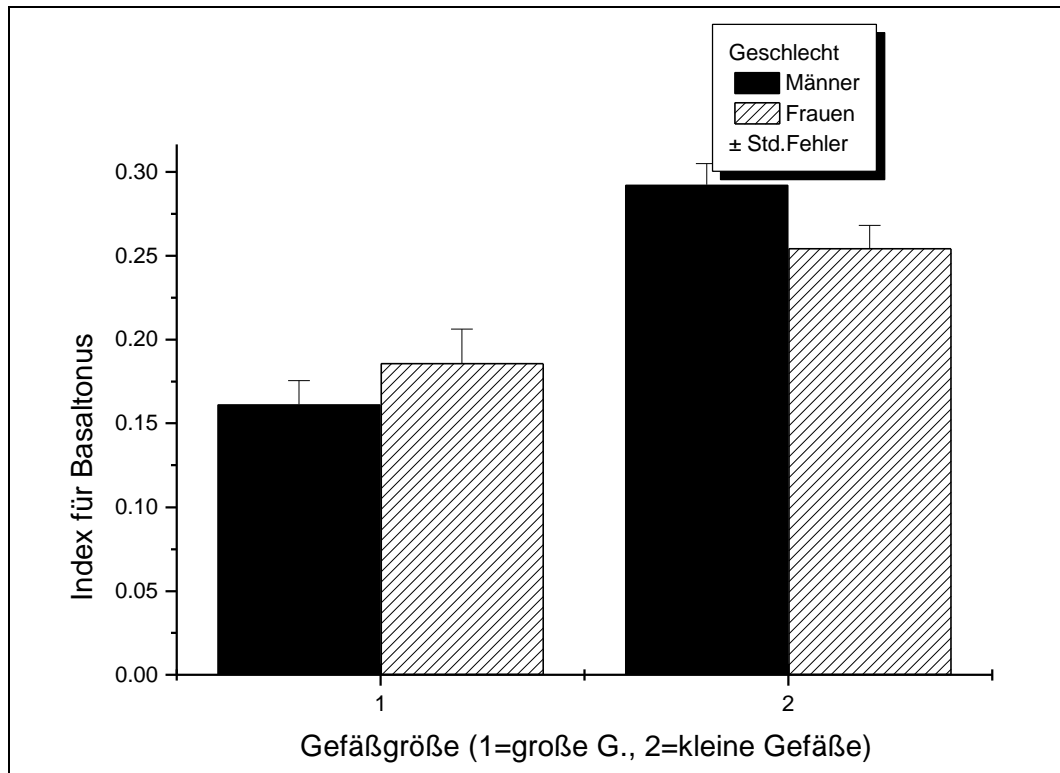


Der verminderte Basaltonus der "normalen" großen Gefäße der VSAP-Gruppe ist ein vom Geschlecht unabhängiges Phänomen (signifikante Aussage).



Bei den Frauen wird insgesamt ein niedrigerer Tonus in Verhältnis zu den Männern beobachtet (signifikante Aussage  $p < 0,01$ ).

Graphik 15: Der Index für Basaltonus gruppiert nach Geschlecht und Gefäßgröße in den normalen Segmenten der **gesunden Kontrollgruppe**

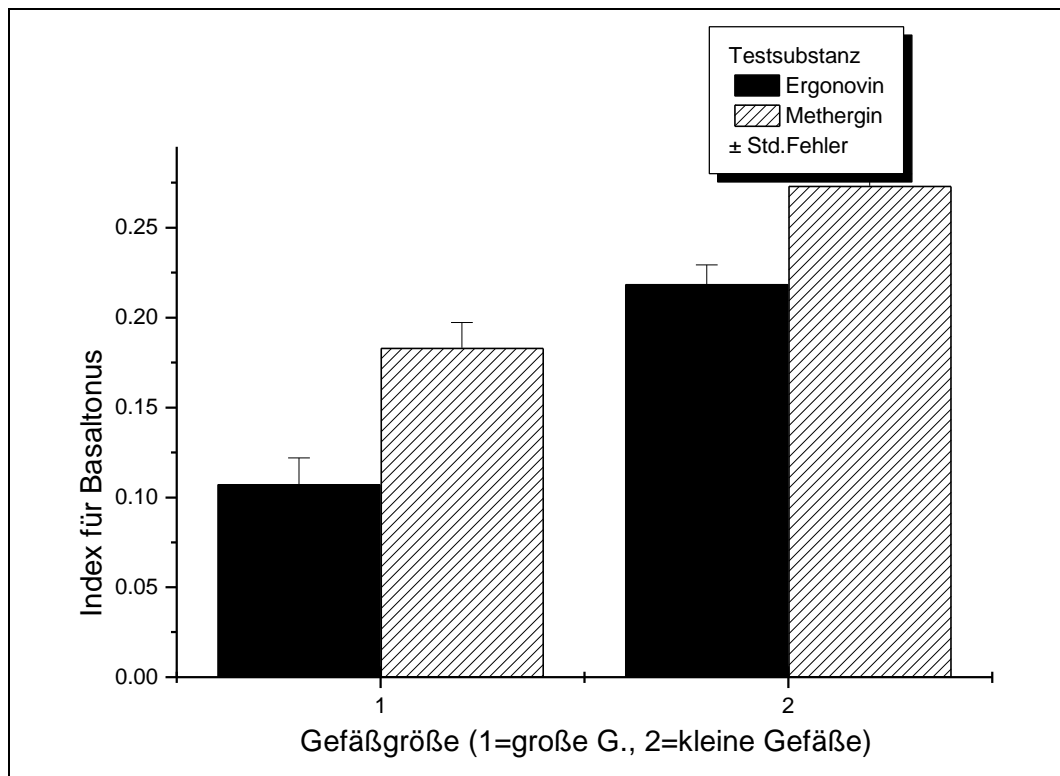


In der Kontrollgruppe werden wesentliche geringere (nicht signifikante) Unterschiede zwischen Männern und Frauen gefunden als in der VSAP-Gruppe.

Es bestehen aber statistisch signifikante Gruppenunterschiede im Hinblick auf die Gefäßgröße.

**B.3.2.** Abhängigkeit der Reaktion auf Provokation von der **Wechselwirkung zwischen der Gefäßgröße und der Testsubstanz** in den normalen Segmenten (Graphiken 16, 17, 18 19, 20 und 21)

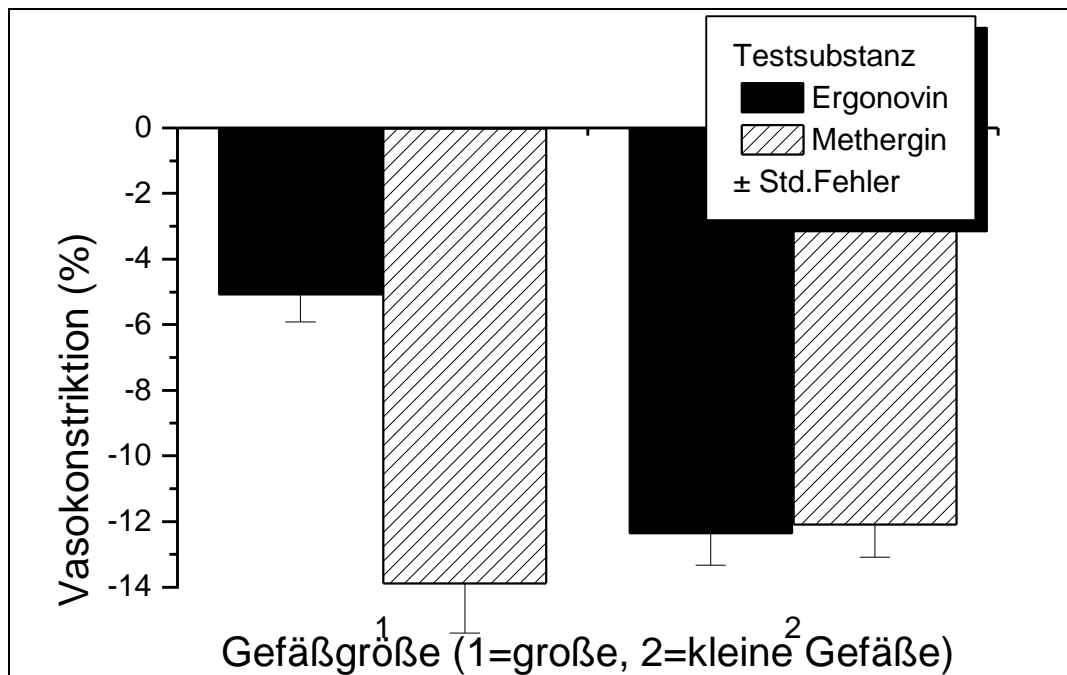
Graphik 16: Index für Basaltonus in den Segmenten mit normaler Reaktion in der **Gruppe „VSAP“**



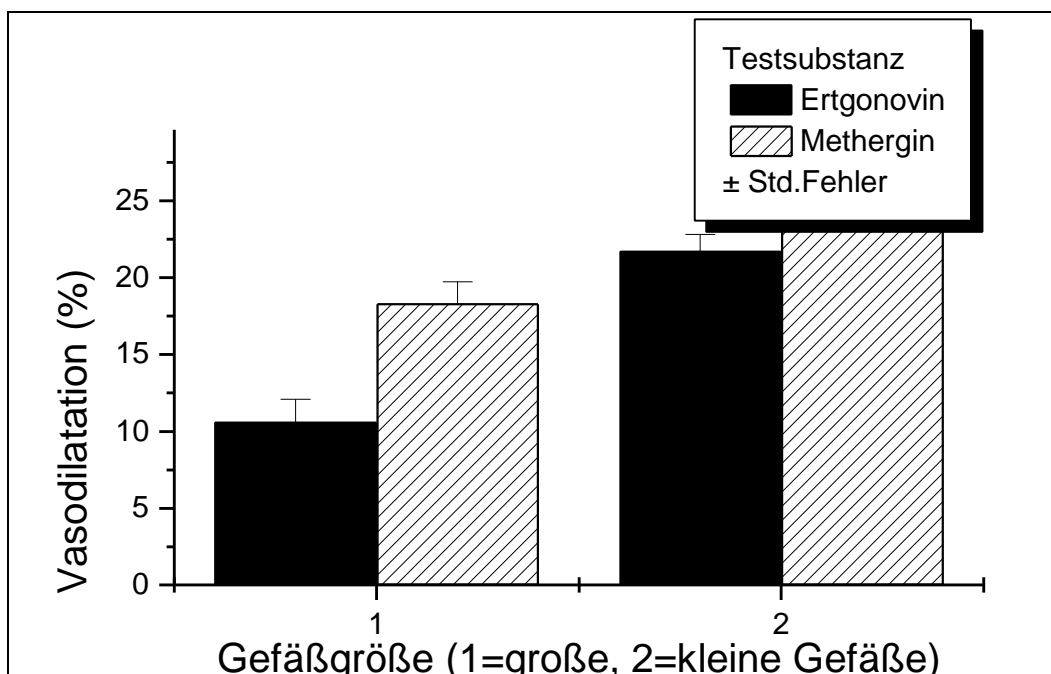
Der Basaltonus unter Provokation mit Ergonovin liegt niedriger als unter Methergin, sowohl an den großen als auch an den kleinen Gefäßen ( $p < 0,05$ ).

Die folgenden 2 Graphiken demonstrieren, daß diese Aussage auf eine verminderte konstriktorische und dilatatorische Antwort der Segmente provoziert mit Ergonovin zurückzuführen ist.

Graphik 17: Prozentuale vasokonstriktorische Reaktion der „normalen“ Segmente in der Gruppe von Patienten mit einer VSAP



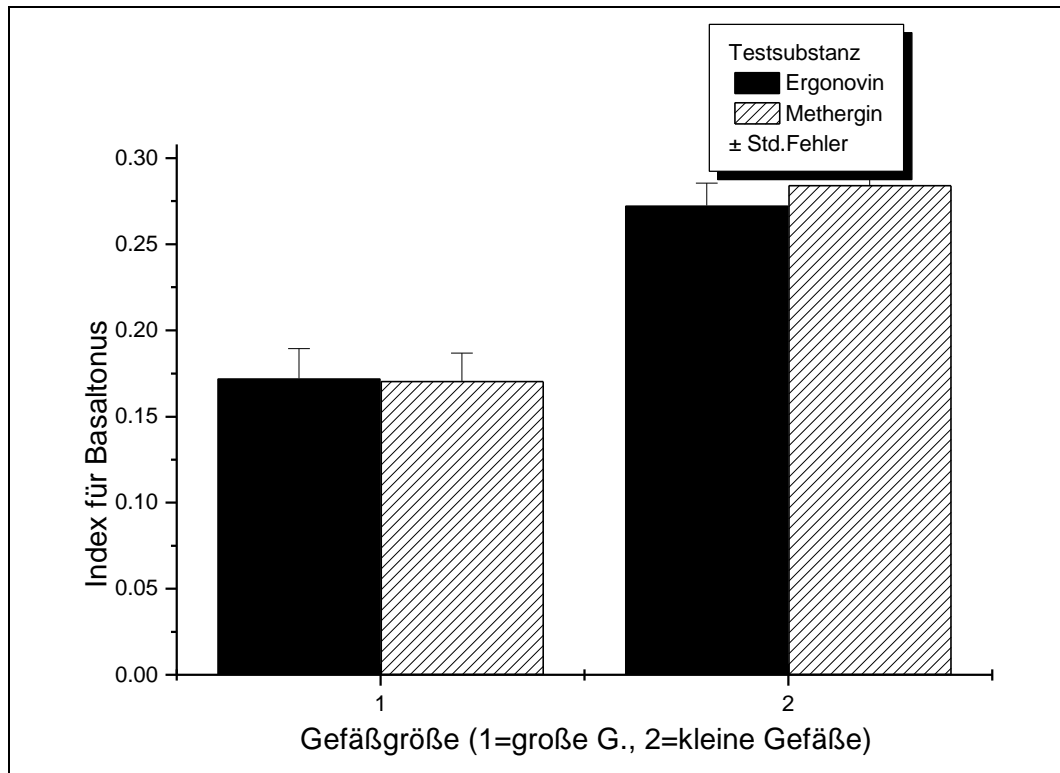
Graphik 18: Vasodilatatorische Antwort in % der Segmente mit normaler Reaktion in der VSAP-Gruppe



Aus den zwei Graphiken geht hervor, daß vor allem die „großen“ Segmente der normalen

Gefäße provoziert mit Ergonovin aus der VSAP-Gruppe deutliche Einschränkung ihrer Reaktionsbereitschaft haben. Die Aussage erweist sich als signifikant.

Graphik 19: Index für Basaltonus der **Gefäße der Ausschluß-Patienten**, gruppiert nach Testsubstanz und Gefäßgröße

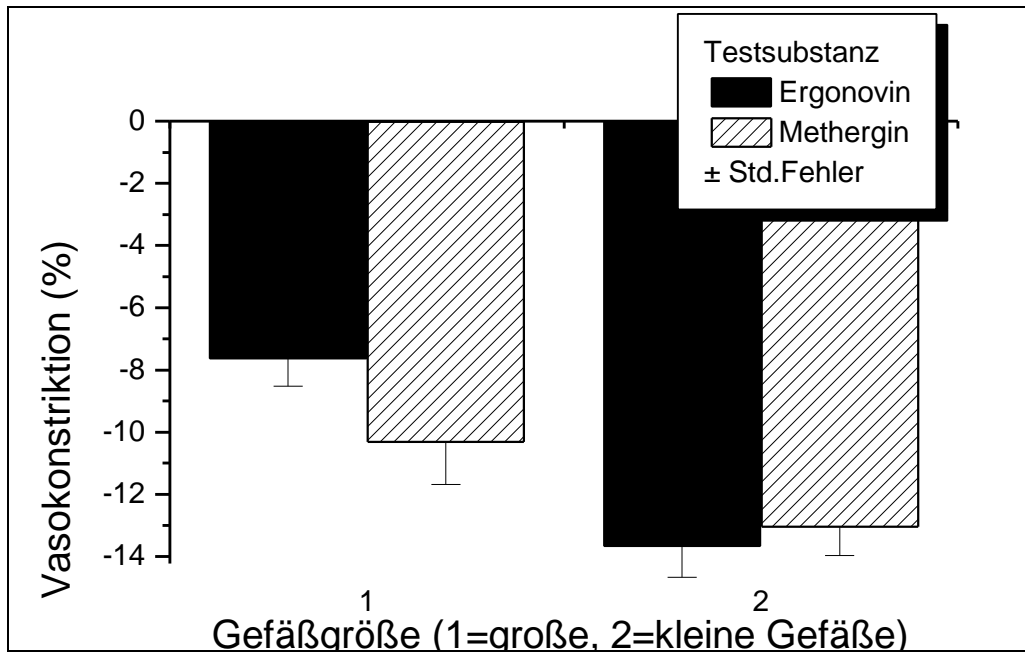


Die „großen“ Gefäße der Patienten mit Ausschluß einer VSAP haben einen deutlich niedrigeren Index für Basaltonus als die distalen (signifikanter Unterschied).

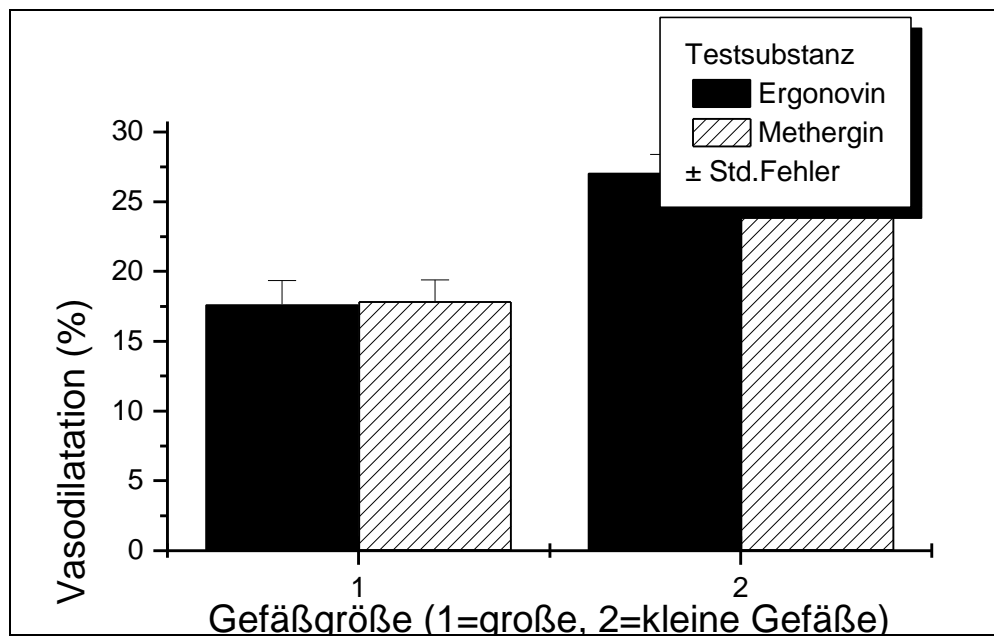
Dieses Verhalten ist unabhängig von der applizierten Testsubstanz (Ergonovin / Methergin).

Die folgenden 2 Graphiken bestätigen diese Schlußfolgerung, da sie detailliert die konstriktorische und die dilatatorische Antwort dieser Segmentengruppen darstellen.

Graphik 20: Vasokonstriktion (%) der Gefäße der Kontrollpatienten, gruppiert nach Testsubstanz und Gefäßgröße



Graphik 21: Vasodilatation (%) der Gefäße der Kontrollpatienten, gruppiert nach Testsubstanz und Gefäßgröße



### 2.3.3 Ergebnisse der Multivarianzanalyse

Um zu klären inwieweit einerseits Interaktionen der unterschiedlichen untersuchten Einzeleinflußgrößen eine Rolle bei der Reaktion „normaler“ Segmente spielen und andererseits die bei den Subgruppenanalysen gefundenen Ergebnisse auch bei multivariater Betrachtung signifikant bleiben, wurde eine Analyse der Interaktionen und Bedeutung unterschiedlicher kategorialer Einflußgrößen auf die Meßergebnisse (general factorial design mit dem Programm SPSS) durchgeführt.

Die Modelle waren durchweg signifikant ( $p < 0,001$ ). Die signifikanten F-Werte der kategorialen Einflußgrößen sind in folgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 6:

<b>Meßwert</b>	<b>Ergonovin / Methergin</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Gefäßgröße</b>	<b>VSAP / Ausschluß</b>
<b>Reaktionsbreite</b>	n.s.	7,9	45,1	12,7
<b>Index für Basaltonus</b>	n.s.	9,4	50,7	11,1
<b>Konstriktion</b>	n.s.	44,9	11,4	n.s.
<b>Dilatation</b>	n.s.	8,1	46,9	13,3

Signifikante Interaktionen zweiter Ordnung für die maximale Reaktionsbreite, Index für Basaltonus und Dilatation im Modell fanden sich zwischen Provokationssubstanz und Geschlecht. Zudem bestand eine signifikante Interaktion dritter Ordnung zwischen Provokationssubstanz, Diagnosestatus und Geschlecht, die wohl die Ergebnisse des ersten Teils dieser Untersuchung reflektieren. Für die Konstriktion findet sich nur eine signifikante Interaktion zweiter Ordnung zwischen Gefäßgröße und Provokationssubstanz und Geschlecht und Gefäßgröße.

Da Gefäßgröße und Geschlecht sowohl Konstriktion als auch Dilatation normaler Gefäßsegmente beeinflussen und die vasospastische Angina mit einer abnormen Dilatationsreaktion großer normaler Gefäßsegmente assoziiert ist, wurde die Hypothese, daß sich die Patientengruppen anhand der Reaktion normaler großer Gefäßsegmente trennen lassen, mittels logistischer Regression und Diskriminanzanalyse getestet. dabei wurden basierend auf den Werten der Diameterstatistik (vor Intervention, nach Ergonovin / Methergin, nach Nitroglycerin) in der Diskriminanzanalyse und in der logistischen Regression 60 % der normalen Segmente der korrekten Diagnose zugeordnet. Beide Modelle waren signifikant:

Diskriminanzanalyse: F-Ratio 3,36, Wilkinson's Lambda 0,947,  $p=0,0199$

logistische Regression:  $\chi^2=10,1$ , odds ratio: 2,32,  $p=0,0185$

Bei Betrachtung der Partialkorrelationen zeigte sich nur für die Diametermessung nach Gabe von Nitroglycerin eine signifikante Partialkorrelation ( $\beta=-3,1$ ,  $\beta/SE=-2,85$ ,  $p=0,004$ )

Diese Ergebnisse lassen sich zusammenfassen:

1. Für die Dilatation und den Gefäßtonus normaler Segmente bestehen komplexe Interaktionen zwischen Gefäßgröße, Geschlecht, Diagnosestatus und Provokationssubstanz.
2. Die Wahl der Provokationssubstanz für sich zeigt keinen signifikanten Einfluß auf die Konstriktion bzw. dilatierende Wirkung von Nitroglycerin an „normalen“ Segmenten. Allerdings bestehen bzgl. der dilatierenden Wirkung von Nitroglycerin signifikante Interaktionen zwischen der Wahl der vorher applizierten Provokationssubstanz, der Gefäßgröße, dem Geschlecht und dem Diagnosestatus.
3. Die unterschiedliche konstriktorische Wirkung von Methergin und Ergonovin hinsichtlich großer und kleiner Gefäße, die schon bei der Analyse diffuser Spasmen auffiel, läßt sich bei der Analyse normaler Gefäße im multivarianten Model bestätigen.
4. Die Reaktion der normalen Gefäße von VSAP-Patienten und Ausschlußpatienten unterscheidet sich nicht in der Konstriktion nach Gabe von Ergotalkaloiden sondern in der nachfolgenden Dilatation nach Gabe von Nitroglycerin.
5. Gefäßgröße und Geschlecht beeinflussen sowohl Konstriktion als auch Dilatation normaler Gefäßsegmente. Die vasospastische Angina ist mit einer abnormen Reaktion großer normaler Gefäßsegmente assoziiert, die vor allem die Dilatation betrifft.
6. Frauen haben einen niedrigeren Basaltonus als Männer und dieses Phänomen ist nicht durch unterschiedliche Wirkung der Provokationssubstanzen allein erklärbar. Insbesondere für die Konstriktion sind die geschlechtspezifischen Unterschiede in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Subgruppenanalysen sehr ausgeprägt ( $F=44,9$ ).

## 2.4 Diskussion

### 2.4.1 Diskussion über die Ergebnisse

zu A/ *Reaktionsbereitschaft in allen Segmenten der **Gefäße mit Spasmus** (Graphiken 1, 2, 3 und 4)*

**A.1.** In dieser Studie konnte mittels quantitativer koronarer Angiographie bestätigt werden, daß Ergonovin und Methergin zusätzlich zu den lokalen und diffusen Spasmen eine milde und generalisierte **Vasokonstriktion** in den an Spasmen benachbarten normalen Segmenten auslösen. Diese Einengung des Gefäßes (in Abwesenheit vom Spasmus) beträgt in unserer Arbeit ca 11% (Graphik 1).

Unser Ergebnis ist vergleichbar mit den Resultaten anderer Studien. Einige davon sind in der folgenden Tabelle dargelegt.

Tabelle 7:

Autor	Substanz	Dosis	% Abseichung vom Ruhewert
Lablanche (103)	Methergin	Bolus 0,4 mg	12,3 ± 1,3
Lablanche (103)	Methergin	0,1+0,2+0,3+0,4=1 mg in 10 min Abständen	18,9 ± 3,1
Brunches (32)	Methergin	Bolus 0,4 mg	12,2 ± 1,1
Curry (51)	Ergonovin	0,05 bis 0,4	18
Cipriano (43)	Ergonovin	0,05 mg	10 ± 1,5
		+0,10 = 0,15 mg	16 ± 1,4
		+0,15 = 0,40 mg	20 ± 1,3
Hoshio (82)	Ergonovin	0,05 bis 0,2 intraaortal	8 ± 1

Die physiologische Reaktion des Gefäßes auf Provokation mit Vasokonstriktor hängt von der applizierten Substanz und der Dosis ab, überschreitet aber nie 30%.

**A.2.** Bei der Betrachtung der **Dilatationsreaktion der spastischen Gefäße** (Graphik 2) fällt auf, daß die Antwort auf NTG in Segmenten mit Spasmus (lokal und diffus) stärker ist als in den benachbarten normalen Segmenten. Die Stärke der Dilatation nach NTG ist also abhängig von der Stärke der vorausgegangenen provozierten Konstriktion und hebt normalerweise diese vollständig auf. Diese Beobachtungen über die überschießende Reagibilität (sowohl



konstriktorisch als auch dilatatorisch) der spastischen Segmente lassen sich vereinbaren mit einem bestehenden erhöhten Basaltonus (Hyperreagibilität durch hohen Basaltonus).

Diese Ergebnisse entsprechen denen anderer publizierter Studien, wie z. B. in den Arbeiten von Hill et al. (80), Hoshio et al. (82).

Im Gegensatz dazu fanden Kaski et al. (95) eine vergleichbare prozentuale Dilatation nach NTG in spastischen und nichtspastischen Segmenten (Provokation mit Ergonovin). Es ist aber die einzige Arbeit mit diesen Beobachtungen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß die Gefäße der Patienten in dieser Studie einen sehr niedrigen Basaltonus hatten, evtl. medikamentös bedingt.

Ausgehend von unseren Ergebnissen würde man schlußfolgern, daß die Segmente an denen lokale oder diffuse Spasmen auftreten tatsächlich verschieden sind und daß der diffuse Spasmus möglicherweise eine extreme Ausprägung der auch an normalen Gefäßsegmenten auftretenden Konstriktion darstellt. Die signifikante Interaktion von Gefäßgröße und Provokationssubstanz bei der Konstriktion „normaler“ Gefäßsegmente findet ihr Korrelat darin, daß diffuse Spasmen an "großen" Gefäßen ausschließlich unter Ergonovin auftreten. Diese Beobachtungen können für eine ausgeprägtere Wirkung von Ergonovin insbesondere auf glatte Muskelzellen sprechen.

*zu B/ Gefäßfunktion normaler Segmente bei Patienten mit VSAP gegenüber Gefäßen von Patienten mit Ausschluß einer VSAP*

Die Untersuchungen haben als Fragestellung, ob sich Unterschiede in der Gefäßfunktion von Segmenten mit "normaler" Reaktion auf konstriktorische und dilatatorische Stimuli aus der Gruppe von Patienten mit VSAP gegenüber einem gesunden Kontrollkollektiv finden lassen.

**B.1. Gefäßreaktion in den 2 Vergleichsgruppen (VSAP und Ausschluß VSAP) in Abhängigkeit von der angewandten Testsubstanz** (Graphiken 5 und 6)

Das Verhalten der 2 Gruppen auf konstriktorische und dilatatorische Provokation

unterscheidet sich nur gering. Davon ausgehend könnte man schlußfolgern, daß der Basaltonus in den nichtspastischen Gefäßen der Patienten mit VSAP normal ist und die Neigung zum Spasmus kein generalisierter Prozeß im gesamten Koronararterienbaum eines Patienten ist, sondern Eigenschaft nur bestimmter lokaler hyperaktiver Segmente ist.

Dieser Hypothese, die durch einen Mittelungseffekt der Daten vorgetäuscht wird bzw. nur für kleine Gefäße gilt, widersprechen allerdings die Ergebnisse der genaueren Analyse (Untergruppenanalyse und Multivarianzanalyse). Dabei zeigten sich signifikanten Unterschiede in der Gefäßreaktion insbesondere der Dilatation nach Nitroglycerin zwischen VSAP-Patienten und Ausschluß-Patienten vor allem an großen Gefäßen.

Dies stimmt mit der Hypothese überein, daß sogar die nichtspastischen proximalen Segmente der Patienten mit VSAP eine Gefäßfunktionsstörung aufweisen. Da an diesen Segmenten sowohl die Konstriktion als auch die Dilatation eingeschränkt ist läßt sich daraus nicht unbedingt ein erhöhter Basaltonus für normale Segmente ableiten, wie es in der Arbeit von Hoshio et al. (82) postuliert wurde. Diese Studie findet im Widerspruch zu unserer Untersuchung, daß die „normalen“ Segmente der Arterien ohne Spasmus aus der Gruppe der Patienten mit VSAP eine höhere Vasoreagibilität sowohl nach Ergonovin- als auch nach NTG-Testung besitzen als die des gesunden Kontrollkollektivs. Wie wir zeigen konnten haben u.a. Geschlecht und Gefäßgröße einen signifikanten Einfluß auf die Meßergebnisse und ein solcher muß auch für andere Selektionskriterien (z.B. Einschlußkriterien) und die Definition der Meßparameter postuliert werden. Deshalb sind diese Ergebnisse eigentlich nicht vergleichbar. Die Wahl der Provokationssubstanz an sich (Methergin / Ergonovin) zeigt übrigens keinen von Geschlecht und Gefäßgröße unabhängigen Einfluß auf die Meßergebnisse und kann deshalb nicht als Erklärung für die unterschiedlichen Befunde herangezogen werden.

## **B.2. Analyse der Reagibilität der 2 Vergleichsgruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht (Graphiken 7, 8, 9 und 10)**

Die Männer zeigen einen höheren Basaltonus als die Frauen, sowohl in der Gruppe der Patienten mit VSAP als auch in der Ausschlußgruppe. Die prozentuale Konstriktion der Männer in den 2 Vergleichsgruppen beträgt hier 15%. Die der Frauen ist im Mittel 8% und liegt damit signifikant niedriger. Der höhere Basaltonus der Männer in unserer Studie ist vereinbar mit der Hypothese der schlechteren Endothelfunktion der männlichen, verglichen mit weiblichen

Koronargefäßen (35, 108,110,166). Wir verweisen im übrigen auf die Diskussion im Teil 1 der Arbeit.

Der niedrigere Basaltonus der weiblichen Gefäße erwies sich als weitgehend unabhängig von der angewandten Provokationssubstanz (Graphik 10).

Die normalen Segmente der Frauen mit VSAP zeigen eine geringere Reaktionsbreite und einen geringeren Index für Basaltonus als diese der Ausschlußgruppe.

### **B.3. Abhängigkeit der Reagibilität von der Gefäßgröße** (Graphiken 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21)

Die Änderung des Koronararteriendiameters in den **normalen Segmenten der Gefäße mit Spasmus** ist sowohl nach Konstriktion als auch Dilatation kleiner in den proximalen Abschnitten (Konstriktion: 8%, Dilatation: 14%) als in den distalen (Konstriktion: 11%, Dilatation: 25%). Die scheinbar "normalen" großen Gefäßabschnitte der VSAP-Gruppe erweisen sich also als deutlich funktionseingeschränkt und mit einem verminderten vasomotorischen Potential gegenüber den distalen Gefäßsegmenten. Als Erklärung dafür können Unterschiede in der endothelialen Funktion oder unterschiedliche Rezeptorsensitivität und damit differentes Verhalten der glatten Muskulatur der Segmente in Frage kommen. Die Ergebnisse stimmen mit den Befunden der Studie von Maseri et al. (159), Auch-Schwelk (6) überein.

Die Hypothese einer möglicherweise z.T. endothelvermittelten Einschränkung der Gefäßfunktion zumindest an den großen "normalen" Gefäßsegmenten der Patienten mit VSAP wird auch dadurch gestützt, daß bei der **Gruppe der gesunden Patienten** der Effekt der pharmakologischen Provokation an großen und kleinen Segmenten gleich ist.

Die Untersuchung der **Abhängigkeit der Reaktion von der Wechselwirkung Gefäßgröße und Geschlecht** zeigte, daß der verminderte Basaltonus der "normalen" großen Gefäße der VSAP-Gruppe ein vom Geschlecht zumindest partiell unabhängiges Phänomen ist (Graphik 14 und Multivarianzanalyse).

Die weitere Analyse der **Abhängigkeit der Gefäßreaktion von der Interaktion Gefäßgröße und Testsubstanz** zeigte auch einen zusätzlichen interessanten Zusammenhang: Die mit Ergonovin provozierten großen "normalen" Gefäße der VSAP-Gruppe haben eine

niedrigere Reaktionsbreite als die mit Methergin provozierten (Graphik 17). Dieser Befund stützt die Hypothese, daß endotheliale Serotoninrezeptoren, insbesondere 5-HT<sub>1B</sub> zu den festgestellten Differenzen der Gefäßregulation "normaler" Gefäßsegmente zwischen Patienten mit und ohne VSAP wesentlich beitragen.

#### 2.4.2 Diskussion über Limitationen der Methodik:

Der Vergleich von Ergonovin und Methergin sollte unter möglichst gleichen Bedingungen durchgeführt werden. Eine randomisierte prospektive Crossover -Testung von Ergonovin und Methergin wäre ideal gewesen. Aus ethischen und logistischen Gründen war dies allerdings nicht durchführbar. Man hätte bei einer Crossover –Testung die pharmakodynamische Wirkungsdauer von mindestens 45 Minuten bei i.v.- Applikation jeder der 2 Substanzen beachten (Harrison's 14th Edition, Drug information for the health care professional) und eine nicht unerhebliche Gefährdung der Patienten in Kauf nehmen müssen.

Die Untersuchungskollektive sind aber vergleichbar bezüglich Alter, Geschlecht und Koronarrisikokonstellation, was eine verlässliche Aussage über die Provokationseigenschaften der pharmakologischen Substanzen ermöglicht.

Die lange Wirkungsdauer der i.v. applizierten Ergotalkaloide impliziert auch, daß bei Gabe des Antagonisten Nitroglycerin die Wirkung dieser Substanzen noch vorhanden ist und erklärt möglicherweise die unterschiedliche Dilatation nach i.c. Applikation von Nitroglycerin je nachdem ob vorher Ergonovin oder Methergin i.v. verabreicht wurde. Grundsätzlich ist die maximale Dilatation nach i.c. Gabe von Nitroglycerin deshalb moduliert und die Beurteilung von Reaktionsbreite und Tonus problematisch.

Die Definition der Parameter Konstriktion, Dilatation, maximale Reaktionsbreite und Index für Basaltonus weicht etwas von üblichen Definitionen aus der medizinischen Literatur ab; hat aber bewährte statistische Vorbilder und beeinträchtigt die Ergebnisse nicht grundsätzlich.

Die Definition „großes“ Gefäß wurde bewußt abhängig von der Koronartopographie und

nicht basierend auf Gefäßdiametermessungen gewählt. Dadurch werden Probleme wie z.B. systematisch kleinere Gefäße bei Frauen bzw. eine Interaktion von Gefäßgröße und Geschlecht vermieden. Das Konzept der Definition geht davon aus, daß Gefäßbäume selbstähnliche Strukturen sind und Conduitgefäße und Versorgungsgefäße bei epikardialen Koronargefäßen unterschieden werden können.

Das benutzte quantitative Analyseprogramm für Gefäßdurchmesser (QANSAD) zeichnet sich durch hohe Meßgenauigkeit aus. In einer Studie, die dieses Programm überprüft (1), konnte festgestellt werden, daß QANSAD bezüglich seiner Meßgenauigkeit gut für pharmakologische Studien z.B. zur Untersuchung der Gefäßreaktion auf Dilatatoren oder Konstringentien geeignet ist. Besonders geringe Durchmesseränderungen werden bis zu einer Differenz (zweier Durchmesserwerte) von 0,125 mm (in vivo Meßgenauigkeit) genau und verläßlich nachgewiesen. Die möglichen Fehlerquellen bei der Arbeit mit diesem Programm wurden im Teil 2 dieser Arbeit (Methodik) genannt.

### 3 Zusammenfassung (Teil 1 und Teil 2)

Zum Nachweis koronarer Hyperreagibilität im Sinne eines hämodynamisch wirksamen Spasmus werden während der Koronarographie am häufigsten die Mutterkornalkaloide Ergonovin und Methergin angewandt, da diese Substanzen am sensitivsten wirken.

In der Literatur werden Ergonovin und Methergin als gleichwertig behandelt. Es häufen sich aber immer mehr klinische und experimentelle Beobachtungen, die auf unterschiedliche Inzidenzen positiver Befunde bei Provokation mit diesen beiden Substanzen hinweisen. Auch die neuesten pharmakologischen Entdeckungen über die Serotonin-Rezeptor-Subtypen der menschlichen Koronararterie lassen Differenzen bezüglich der Wirkungsweise der 2 Ergot-Alkaloide vermuten.

Bis jetzt liegen aber noch keine Studien vor, die die Häufigkeit der positiven Befunde bei der Applikation von Ergonovin und Methergin unter gleichen Bedingungen untersuchen.

Ziel des 1. Teils dieser Studie ist die Ermittlung der Sensitivität des Ergonovin- und Methergin-Tests.

Zu diesem Zweck wurde der Provokations-Test prospektiv bei 340 Patienten durchgeführt: bei 182 von ihnen mit Ergonovin und bei 158 mit Methergin.

Die Inzidenz positiver Ergebnisse in der Methergin-Gruppe fiel signifikant um den Faktor 3 niedriger als diese der Ergonovin-Gruppe aus.

Eine weitere Subgruppenanalyse dieser Befunde zeigte, daß dieses Ergebnis auf die geringe Häufigkeit positiver Methergin-Teste bei Frauen zurückzuführen ist. Erklärungshypothese ist der protektive Effekt der weiblichen Hormone auf das Endothel.

Die schwächere vasokonstriktorische Reaktion der Frauen auf Provokation mit Methergin im Vergleich zu dem Ergonovineffekt, könnte für eine zusätzliche Wirkung von Methergin auf das Endothel sprechen. Der Gesamteffekt der Methergin-Wirkung ergibt sich aus direkter Konstriktion der glatten Muskulatur und endothelabhängiger Vasodilatation. Ergonovin hat eine rein konstriktorische Wirkung.

Der ermittelte Unterschied zwischen Ergonovin und Methergin berechtigt die Frage nach der klinischen Relevanz des Provokationstests. Ergonovin erweist sich da vermutlich endothelunabhängiger als die unphysiologischere Testsubstanz, d.h. man läuft Gefahr positive

Ergebnisse insbesondere bei Patientinnen zu bekommen, trotz ausreichender Endothelschutzfunktion unter physiologischen Bedingungen. Andererseits sind in der kleinen Gruppe der Patienten mit Z.n. Infarkt die positiven Tests mit Ergo relativ häufiger. Da die Erkennung von Patienten mit erhöhtem Infarktrisiko eine Indikationsbegründung für diesen nicht ungefährlichen Test ist, würde das für Ergonovin als Testsubstanz der Wahl sprechen.

Eine weitere deutliche Differenz bezüglich der diagnostischen Selektivität der 2 Substanzen fanden wir bei der Betrachtung der Symptomatik der Patienten in den beiden positiven Gruppen. In der positiven Methergin-Population sind keine Patienten mit der klassischen Angina pectoris-Beschwerden vertreten. Dagegen beinhaltet die positive Ergonovin-Gruppe einen erheblichen Anteil von Patienten mit belastungsabhängiger Symptomatik. Diese Befunde sind Ausdruck dafür, daß Ergonovin sensitiver und Methergin spezifischer in seiner Wirkungsweise ist.

Im 2. Teil dieser Arbeit wurde die vasokonstriktorische Wirkung von Ergonovin und Methergin computergestützt quantitativ analysiert.

Die spastische Wirksamkeit der 2 Substanzen wurde verglichen anhand der Analyse der Reaktion der Segmenten mit diffusem Spasmus, der Segmenten mit lokalem Spasmus und der benachbarten Segmente mit normaler Reaktion aus Röntgenluminogrammen von Patienten mit einer klinisch und angiographisch nachgewiesener VSAP. Das Testkollektiv besteht aus 17 Patienten; bei 10 von ihnen wurde der Spasmus mit Ergonovin ausgelöst, bei 7 mit Methergin.

Die erhobenen Befunde sprechen dafür, daß die Wahl der Provokationssubstanz eine untergeordnete Rolle bezüglich des Ausmaßes der Konstriktion bei der Auslösung lokaler Spasmen spielt; abgesehen von vereinzelten diffusen Engstellungen unter Methergin, löst nur Ergonovin häufig diffuse Spasmen aus. Die Ergebnisse sprechen dafür, daß diffuse Spasmen relativ typisch für Ergonovin und atypisch für Methergin sind.

Der 2. Teil dieser Studie beschäftigt sich noch mit der Frage ob die nichtspastischen "normalen" Segmente der Gefäße mit Vasospasmus anders auf Provokation reagieren als die Gefäße von Ausschluß-Patienten.

Als Kontrollgruppe dienten 18 Ausschluß-Patienten: 10 wurden mit Ergonovin untersucht und 8 mit Methergin. Die Reaktion der Vergleichsgruppen wurde nach eventueller Abhängigkeit von Geschlecht, Gefäßgröße und Testsubstanz analysiert.

Das Verhalten der 2 Kollektive auf konstriktorische und dilatatorische Provokation ist in unserer Studie im Mittel ähnlich und zeigt allenfalls geringe Abhängigkeit von der Wahl der Provokationssubstanz. Davon ausgehend könnte schlußgefolgert werden, daß der Basaltonus in den nichtspastischen Gefäßen der Patienten mit VSAP grundsätzlich normal ist und die Neigung zu Spasmus kein generalisierter Prozeß im gesamten Koronararterienbaum eines Patienten ist, sondern Eigenschaft nur bestimmter lokaler hyperaktiver Segmente ist.

Eine feinere Analyse zeigt aber ein differentes Verhalten großer "normaler" Koronargefäßsegmente in den Gruppen der Patienten mit und ohne VSAP. Die "normalen" großen Gefäße der VSAP-Gruppe zeigten deutliche Funktionsstörungen verglichen mit der Gruppe der Patienten ohne VSAP. Entsprechende Unterschiede bei den kleinen Gefäßen ließen sich nicht nachweisen. Die Effekte waren unabhängig von Geschlecht; waren aber partiell abhängig von der Wahl der Provokationssubstanz, was für eine Beteiligung endothelialer Gefäßregulationsmechanismen an diesen Effekten spricht.

Indirektes Indiz für die Hypothese einer endothelialen Funktionsstörung ergibt sich aus einer weiteren Analyse unserer Daten, die allerdings einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Basaltonus der Gefäße erkennen lassen. Frauen hatten einen signifikant niedrigeren Basaltonus als Männer. Dieses Phänomen erwies sich als weitgehend unabhängig von der Provokationssubstanz. Diese Befunde sind erklärbar durch eine bessere Endothelfunktion bei Frauen.

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Es bestehen deutliche Unterschiede zwischen Ergonovin und Methergin bei der Diagnostik der VSAP: Ergonovin wirkt sensitiver, Methergin-spezifischer und endothelfunktionsabhängig.
2. Die pharmakologische Beeinflussung des Gefäßtonus durch Ergonovin und Methergin weist deutliche Unterschiede auf.
3. Die "normalen" großen Gefäßsegmente der Patienten mit VSAP weisen eine zumindest teilweise endothelfunktionsabhängige Störung auf.



## 4 Anhang

*Legende zu den Tabellen:*

**m:** Mann

**w:** Frau

**EG:** Patientengruppe mit Ausschluß einer VSAP und untersucht mit Ergonovin

**MG:** Patientenkollektiv mit Ausschluß VSAP und untersucht mit Methergin

**EK:** Patienten mit VSAP nachgewiesen mit Ergonovin

**MK:** Patienten mit VSAP nachgewiesen mit Methergin

**N:** Zahl der vermessenen Segmente

### 4.1. Mittelwerte der vermessenen Gefäßdiameter in dem **gesunden Kontrollkollektiv** gruppiert nach Geschlecht und Testsubstanz

• *in der Kontrollaufnahme (absolute Werte)*

	N	Mittelwert	95 % Vertrauen	Std. Fehler	Std. Abw.	95 % Untergrenze	95 % Obergrenze
EG	251	2,09223	$\pm 6,46613e-02$	$3,28308e-02$	0,52013	0,47803	0,57035
m	169	2,28888	$\pm 6,79187e-02$	$3,44021e-02$	0,44722	0,40391	0,50092
w	82	1,68695	$\pm 9,14491e-02$	$4,59602e-02$	0,41618	0,36067	0,49195
MG	218	2,11798	$\pm 6,05724e-02$	$3,07322e-02$	0,45375	0,41459	0,50105
m	118	2,24347	$\pm 7,49054e-02$	$3,78212e-02$	0,41084	0,36414	0,47130
w							

• *in der Aufnahme nach Vasokonstriktorgabe (absolute Werte)*

EG	251	1,88861	$\pm 5,82613e-02$	$2,95814e-02$	0,46865	0,43072	0,51389
m	169	2,01781	$\pm 6,70443e-02$	$3,39592e-02$	0,44147	0,39871	0,49447
w	82	1,62232	$\pm 8,98091e-02$	$4,51360e-02$	0,40872	0,35420	0,48312
MG	218	1,90940	$\pm 5,94904e-02$	$3,01832e-02$	0,44565	0,40719	0,49210
m	118	1,95797	$\pm 8,51251e-02$	$4,29813e-02$	0,46689	0,41382	0,53560
w	100	1,85210	$\pm 8,21893e-02$	$4,14208e-02$	0,41420	0,36355	0,48130

• *in der Aufnahme nach NTG (absolute Werte)*

EG	251	2,31446	$\pm 5,85999e-02$	$2,97532e-02$	0,47138	0,43322	0,51688
m	169	2,42041	$\pm 6,21086e-02$	$3,14592e-02$	0,40897	0,36936	0,45807
w	82	2,09610	$\pm 0,11358$	$5,70841e-02$	0,51691	0,44796	0,61102
MG	218	2,35982	$\pm 5,71006e-02$	$2,89707e-02$	0,42774	0,39083	0,47234
m	118	2,50407	$\pm 6,26041e-02$	$3,16100e-02$	0,34337	0,30433	0,39390
w	100	2,18960	$\pm 9,04176e-02$	$4,55676e-02$	0,45567	0,39995	0,52948

· *prozentuale Vasokonstriktion*

EG	251	-12,5260	±1,62641	0,82578	13,0829	12,0240	14,3459
m	169	-15,5534	±2,17787	1,10313	14,3407	12,9519	16,0626
w	82	-6,28648	±1,44423	0,72583	6,57275	5,69604	7,76928
MG	218	-12,4144	±1,52570	0,77408	11,4292	10,4429	12,6206
m	118	-16,6336	±2,24560	1,13385	12,3167	10,9166	14,1292
w	100	-7,43570	±1,54697	0,77962	7,79624	6,84290	9,05913

· *Vasodilatation in %*

EG	251	25,2736	±2,25462	1,14475	18,1363	16,6684	19,8871
m	169	22,9235	±2,80178	1,41916	18,4490	16,6624	20,6642
w	82	30,1171	±3,63709	1,82792	16,5525	14,3446	19,5658
MG	218	25,9619	±2,24865	1,14088	16,8449	15,3912	18,6010
m	118	31,5392	±3,22159	1,62664	17,6698	15,6612	20,2701
w	100	19,3807	±2,60339	1,31202	13,1202	11,5159	15,2456

· *Index für Basaltonus*

EG	251	0,25324	±2,24185e-02	1,13827e-02	0,18033	0,16573	0,19774
m	169	0,23189	±2,76560e-02	1,40083e-02	0,18210	0,16447	0,20397
w	82	0,29723	±3,72119e-02	1,87018e-02	0,16935	0,14676	0,20018
MG	218	0,25771	±2,27311e-02	1,15329e-02	0,17028	0,15558	0,18803
m	118	0,31345	±3,27150e-02	1,65184e-02	0,17943	0,15903	0,20584
w	100	0,19194	±2,61983e-02	1,32031e-02	0,13203	0,11588	0,15341

#### 4.2. Mittelwerte der vermessenen Diameter in den **normalen Segmenten der Gefäße von Patienten mit VSAP** gruppiert nach Testsubstanz und Geschlecht

· *in der Ruheaufnahme (absolute Werte)*

	N	Mittelwert	95 % Vertrauen	Std. Fehler	Std. Abw.	95 % Untergren.	95 % Obergrenze
EK	223	2,09677	$\pm 6,59089\text{e-}02$	$3,34436\text{e-}02$	0,49941	0,45675	0,55083
m	103	2,17068	$\pm 0,10540$	$5,31366\text{e-}02$	0,53927	0,47418	0,62512
w	120	2,03333	$\pm 8,22893\text{e-}02$	$4,15574\text{e-}02$	0,45523	0,40388	0,52158
MK	165	2,10600	$\pm 7,03852\text{e-}02$	$3,56460\text{e-}02$	0,45788	0,41305	0,51359
m	131	2,16130	$\pm 7,45999\text{e-}02$	$3,77062\text{e-}02$	0,43156	0,38473	0,49138
w	34	1,89294	$\pm 0,17421$	$8,56292\text{e-}02$	0,49930	0,40263	0,65729

· *nach Vasokonstriktorapplikation (absolute Werte)*

EK	223	1,94610	$\pm 7,46740\text{e-}02$	$3,78912\text{e-}02$	0,56	0,51750	0,62409
m	103	1,99534	$\pm 0,13087$	$6,59794\text{e-}02$	0,66961	0,58879	0,77621
w	120	1,90383	$\pm 8,26495\text{e-}02$	$4,17394\text{e-}02$	0,45723	0,40565	0,52387
MK	165	1,87782	$\pm 6,13062\text{e-}02$	$3,10480\text{e-}02$	0,39881	0,35977	0,44735
m	131	1,90130	$\pm 6,61341\text{e-}02$	$3,34271\text{e-}02$	0,38259	0,34107	0,43562
w	34	1,78735	$\pm 0,15728$	$7,73091\text{e-}02$	0,45078	0,36351	0,59343

· *nach NTG-Applikation (absolute Werte)*

EK	223	2,26587	$\pm 7,05863\text{e-}02$	$3,58170\text{e-}02$	0,53486	0,48917	0,58992
m	103	2,35039	$\pm 0,12181$	$6,14108\text{e-}02$	0,62325	0,54802	0,72246
w	120	2,19333	$\pm 7,86363\text{e-}02$	$3,97126\text{e-}02$	0,43503	0,38595	0,49843
MK	165	2,32794	$\pm 6,63174\text{e-}02$	$3,35858\text{e-}02$	0,43141	0,38918	0,48391
m	131	2,39351	$\pm 6,58581\text{e-}02$	$3,32876\text{e-}02$	0,38099	0,33964	0,43380
w	34	2,07529	$\pm 0,18140$	$8,91635\text{e-}02$	0,51990	0,41925	0,68442

· *Vasokonstriktion (%)*

EK	223	-10,7776	$\pm 1,56003$	0,79159	11,8210	10,8112	13,0380
m	103	-13,9683	$\pm 2,87668$	1,45026	14,7185	12,9420	17,0616
w	120	-8,03884	$\pm 1,38399$	0,69893	7,65646	6,79272	8,77236
MK	165	-12,5198	$\pm 1,64120$	0,83116	10,6766	9,63139	11,9758
m	131	-14,2207	$\pm 1,86836$	0,94435	10,8086	9,63566	12,3068
w	34	-5,96640	$\pm 2,48033$	1,21911	7,10860	5,73237	9,35805

· *Vasodilatation (%)*

EK	223	19,2904	$\pm 1,87275$	0,95027	14,1906	12,9784	15,6516
m	103	22,1159	$\pm 3,17838$	1,60236	16,2622	14,2994	18,8510
w	120	16,8653	$\pm 2,10921$	1,06518	11,6685	10,3521	13,3691
MK	165	25,3400	$\pm 2,16252$	1,09519	14,0680	12,6908	15,7799
m	131	27,6788	$\pm 2,42648$	1,22645	14,0374	12,5141	15,9831
w	34	16,3287	$\pm 3,52236$	1,73129	10,0951	8,14066	13,2896

· *Index für Basaltonus*

EK	223	0,19428	$\pm 1,84849\text{e-}02$	$9,37962\text{e-}03$	0,14006	0,12810	0,15448
m	103	0,22305	$\pm 3,12970\text{e-}02$	$1,57782\text{e-}02$	0,16013	0,14080	0,18562
w	120	0,16958	$\pm 2,08382\text{e-}02$	$1,05236\text{e-}02$	0,11528	0,10227	0,13208
MK	165	0,25247	$\pm 2,18036\text{e-}02$	$1,10422\text{e-}02$	0,14184	0,12795	0,15910
m	131	0,27562	$\pm 2,45513\text{e-}02$	$1,24093\text{e-}02$	0,14203	0,12661	0,16171
w	34	0,16328	$\pm 3,52236\text{e-}02$	$1,73129\text{e-}02$	0,10095	$8,14066\text{e-}02$	0,13289

#### 4.3. Mittelwerte der vermessenen Gefäßdurchmesser in den **Segmenten mit lokalem Spasmus der Patienten mit VSAP** gruppiert nach Testsubstanz und Geschlecht

· in der Kontrollaufnahme (absolute Werte)

	N	Mittelwert	95 % Vertrauen	Std. Fehler	Std. Abw.	95 % Untergren.	95 % Obergrenze
EK	22	2,32818	$\pm 0,11541$	5,54971e-02	0,26030	0,20022	0,37203
m	12	2,20083	$\pm 0,17650$	8,01935e-02	0,27779	0,19676	0,47169
w	10	2,48100	$\pm 9,1079e-02$	4,0261e-02	0,12731	8,75625e-02	0,23244
MK	14	2,12714	$\pm 0,34636$	0,16032	0,59987	0,43481	0,96649
m	11	1,97818	$\pm 0,39919$	0,17915	0,59420	0,41512	1,04285
w	3	2,67333	$\pm 0,15970$	3,71185e-02	6,429e-02	3,34710e-02	0,40405

· nach Ergonovin- bzw. Methergin-Gabe (absolute Werte)

EK	22	1,66091	$\pm 8,40681e-02$	4,04247e-02	0,18960	0,14584	0,27099
m	12	1,60167	$\pm 0,11665$	5,29985e-02	0,18359	0,13003	0,31173
w	10	1,73200	$\pm 0,12875$	5,69171e-02	0,17998	0,12378	0,32860
MK	14	1,54357	$\pm 0,26253$	0,12152	0,45469	0,32958	0,73258
m	11	1,50000	$\pm 0,33854$	0,15193	0,50392	0,35205	0,88441
w	3	1,70333	$\pm 0,39616$	9,20748e-02	0,15947	8,30269e-02	1,00228

· nach NTG-Gabe (absolute Werte)

EK	22	2,41864	$\pm 0,14626$	7,03341e-02	0,32989	0,25375	0,47149
m	12	2,16083	$\pm 0,10919$	4,96115e-02	0,17185	0,12172	0,29181
w	10	2,72800	$\pm 0,10821$	4,78377e-02	0,15127	0,10403	0,27618
MK	14	2,25357	$\pm 0,29648$	0,13723	0,51348	0,37219	0,82730
m	11	2,11455	$\pm 0,33138$	0,14872	0,49326	0,34460	0,86569
w	3	2,76333	$\pm 8,72404e-02$	2,02759e-02	3,512e-02	1,82834e-02	0,22071

· prozentuale Vasokonstriktion

EK	22	-40,8621	$\pm 6,43132$	3,09254	14,5053	11,1576	20,7313
m	12	-37,5300	$\pm 6,23742$	2,83390	9,81691	6,95330	16,6690
w	10	-44,8605	$\pm 13,2021$	5,83599	18,4550	12,6923	33,6934
MK	14	-39,3577	$\pm 14,0504$	6,50356	24,3341	17,6383	39,2059
m	11	-34,2566	$\pm 16,0437$	7,20039	23,8810	16,6838	41,9122
w	3	-58,0620	$\pm 45,0965$	10,4810	18,1537	9,45111	114,091

· *Dilatation in %*

EK	22	46,2602	±8,13557	3,91205	18,3491	14,1143	26,2250
m	12	35,6924	±6,63085	3,01265	10,4361	7,39189	17,7204
w	10	58,9415	±12,8947	5,70007	18,0252	12,3967	32,9087
MK	14	49,7677	±14,1472	6,5435	24,5017	17,7598	39,4759
m	11	46,0619	±17,0575	7,65540	25,3901	17,7381	44,5607
w	3	63,3558	±44,8789	10,4305	18,0661	9,40550	113,541

· *Index für Basaltonus*

EK	22	0,46260	±8,13557e-02	3,91205e-02	0,18349	0,14114	0,26225
m	12	0,35692	±6,63085e-02	3,01265e-02	0,10436	7,39189e-02	0,17720
w	10	0,58941	±0,12894	5,70007e-02	0,18025	0,12396	0,32908
MK	14	0,49767	±0,14147	6,54835e-02	0,24501	0,17759	0,39475
m	11	0,46061	±0,17057	7,65540e-02	0,25390	0,17738	0,44560
w	3	0,63355	±0,44878	0,10430	0,18066	9,40550e-02	1,13541

#### 4.4. Mittelwerte der vermessenen Gefäßdiameter in den **Segmenten mit diffusum Spasmus der Patienten mit VSAP** gruppiert nach Geschlecht und Testsubstanz

• *in der Kontrollaufnahme (absolute Werte)*

EK	29	1,97379	$\pm 0,20394$	9,95624e-02	0,53616	0,42539	0,72521
m	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****
w	29	1,97379	$\pm 0,20394$	9,95624e-02	0,53616	0,42539	0,72521
MK	20	2,38150	$\pm 4,54240e-02$	2,17071e-02	9,707e-02	7,38131e-02	0,14180
m	20	2,38150	$\pm 4,54340e-02$	2,17071e-02	9,707e-02	7,38131e-02	0,14180
w	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****

• *nach Vasokonstriktor (absolute Werte)*

EK	29	1,25172	$\pm 0,16185$	7,90134e-02	0,42550	0,33759	0,57553
m	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****
w	29	1,25172	$\pm 0,16185$	7,90134e-02	0,42550	0,33759	0,57553
MK	20	1,54550	$\pm 0,10646$	5,08635e-02	0,22746	0,17295	0,33226
m	20	1,54550	$\pm 0,10646$	5,08635e-02	0,22746	0,17295	0,33226
w	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****

• *nach NTG (absolute Werte)*

EK	29	2,14931	$\pm 0,21330$	0,10413	0,56076	0,44492	0,75849
m	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****
w	29	2,14931	$\pm 0,21330$	0,10413	0,56076	0,44492	0,75849
MK	20	2,01650	$\pm 9,86211e-02$	4,71184e-02	0,21072	0,16022	0,30779
m	20	2,01650	$\pm 9,86211e-02$	4,71184e-02	0,21072	0,16022	0,30779
w	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****

• *Vasokonstriktion (%)*

EK	29	-53,9158	$\pm 13,4612$	6,57150	35,3886	28,0779	47,8666
m	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****
w	29	-53,9158	$\pm 13,4612$	6,57150	35,3886	28,0779	47,8666
MK	20	-56,1346	$\pm 9,36533$	4,47449	20,0105	15,2151	29,2295
m	20	-56,1346	$\pm 9,36533$	4,47449	20,0105	15,2151	29,2295
w	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****

· *Vasudilatation (%)*

EK	29	80,1731	$\pm 19,9990$	9,76313	52,5761	41,7148	71,1145
m	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****
w	29	80,1731	$\pm 19,9990$	9,76313	52,5761	41,7148	71,1145
MK	20	32,0914	$\pm 7,74498$	3,70033	16,5484	12,5827	24,1723
m	20	32,0914	$\pm 7,74498$	3,70033	16,5484	12,5827	24,1723
w	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****

· *Index für Basaltonus*

EK	29	0,80173	$\pm 0,19999$	9,76314e-02	0,52576	0,41714	0,71114
m	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****
w	29	0,80173	$\pm 0,19999$	9,76314e-02	0,52576	0,41714	0,71114
MK	20	0,32091	$\pm 7,74498e-02$	3,70033e-02	0,16548	0,12582	0,24172
m	20	0,32091	$\pm 7,74498e-02$	3,70033e-02	0,16548	0,12582	0,24172
w	0	*****	*****	*****	*****	*****	*****



## 5 Literaturverzeichnis:

1. Al-Fakhri N., Überprüfung eines automatischen Stenoseauswertungsprogrammes für Koronarangiogramme: Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der FU Berlin, DHZB; Abteilung für Kardiologie, Leiter Prof. Dr. Fleck 1995
2. Artigou J. Y., Salloum J., Carayon A., Lechat P., Maistre G., Isnard R., Legrand J. C. et Grosogoeat Y.: Variations de l'endothélin plasmatique au cours du spasme coronaire. /Arch. Mal. Coeur 1993; 86: 1581-1586
3. Ascher E. K., Staufer J. K. E., Gasch W. H.: Coronary artery spasm, cardiac arrest, transient electrocardiographic Q waves and stunned myocardium in cocaine-associated acute myocardial infarction /Amer. J. Cardiol. 1988, 61, 939-941
4. Ashton J. H., Ogletree M. L., Michel I. M., Golino P., McNatt J. M., Taylor A. L., Raheja S., Schmitz J., Buja M., Campbell W. B. and Willerson J. T.: Cooperative mediation by serotonin S2 and thromboxane A2/prostaglandin H2 receptor activation of cyclic flow variations in dogs with severe coronary artery stenoses. /Circulation 1987, 76, No 4, 952-959,
5. Auch-Schwelk W., Katusic Z. S. und Vanhoutte P. M.: Thromboxane A2 Receptor Antagonists Inhibit Endothelium-Dependent Contractions /Hypertension 1990, 15, 699-703
6. Auch-Schwelk W. Endothelabhängige Tonusregulation in menschlichen Koronararterien; Veränderungen bei Arteriosklerose, Entstehung von Spasmen und therapeutische Ansätze Habilitationsschrift zur Erlangung der Venia legendi an der FU Berlin, DHZB, Abteilung für Kardiologie, Leiter Prof. Dr. Fleck 1995 /
7. Auch-Schwelk W., Kuchenbuch C., Claus M., Walther B., Bossaller C., Friedel N., Graf K., Gräfe M., Fleck E.: Local regulation of vascular tone by bradykinin and angiotensin converting enzyme inhibitors /European Heart Journal 1993 14 (Suppl.), 154-160
8. Auch-Schwelk W.: koronarer Spasmus - ein klinisch relevantes problem ? / Herz 1998; 23: 106-115
9. Bassenge E.: Control of coronary blood flow by autacoids /Basic Res Cardiol., 1995, 90, 125-141
10. Bassenge E., Busse R.: Endothelial modulation of Coronary Tone /Progress in Cardiovascular Diseases, 1988, vol 30, No 5 (March/April), 349-380
11. Baumgart D., Heusch G.: Neuronal control of coronary blood flow /Basic Research in Cardiology, 1995, Vol. 90, No 2
12. Bax W. A., Renzenbrink G. J., van Heuven-Nolsen D., Thijssen E. J. M., Bos E. and Saxena P.: 5-HT receptors mediating contractions of the isolated human coronary artery /European Journal of Pharmacology, 1993, 239, 203-210
13. Bedogni F., La Vecchia L., Ometto R., Mosele G. M., Vincenzi M.: reversible Cardiac Arrest related to Late-Onset Coronary Spasm After a Positive Ergonovine Test /CHEST 1992, 102 / 6 / Dez., 1905-1907
14. Beer M. S. and Middlemiss D. N.: Serotonin-5-O-carboxymethyl-glycyl (125I)tyrosinamide labels the 5-HT 1D $\beta$  receptor subtype in human cortex /European Journal of Pharmacology, 1993, 242, 195-198,
15. Benacerraf A., Castillo-Fenoy A., Tonnelier M. et Wagniard P.: Le test au maléate de méthyl-ergométrine au cours de la coronarangiographie dans les douleurs thoraciques spontanées. /

16. Berkenboom G., Unger P., Fang Z. Y., Degre E. Fontane J.: Comparison of responses to acetylcholine and serotonin on isolated canine and human coronary arteries. / Cardiovascular Research, 1989, 23, 780-787
17. Bernadet P., Marco J., Alibelli M. J: Traitement du spasme artériel coronaire pendant l'artériographie coronaire. / Arch. Mal. Coeur, 1983, n. special, fevrier, 123 - 129
18. Bertrand M. E., Lablanche J. M., Tilmant P. J., Thieuleux F. A., Delforge M. R., Carre A. G., Asseman P., Berzin B., Libersa Chr., Laurent J. M.: Frequency of Provoked Coronary Arterial Spasm in 1089 Consecutive Patients Undergoing Coronary Arteriography / Circulation, June 1982, Vol. 65, No 7,: 1299-1305
19. Bertrand M. E., Lablanche J. M., Tilmant P. J.: Use of provocative testing in angina pectoris / Herz, 1980, 5, Nr. 2, 65-71
20. Bertrand M. E., Lablanche J. M., Tilmant P. Y., Thieuleux F. A., Hethuin J. M., Warembourg H., Stankowiak C. et Soots G.: Traitement chirurgical de l'angine de poitrine de Prinzmetal par plexectomie associée au pontage aorto-coronaire / Arch. Mal. Coeur, 1982, n. 5, 575-582
21. Bory M., Bénischon M.: Comparaison de l'action des bêtabloquants et des inhibiteurs calciques dans le traitement de l'angine de poitrine primaire. Séminaire international sur le traitement médical de l'angine de poitrine, Cannes, 2-3 Oct.1981
22. Bory M., Patrick J., Bonnet J.-L. Djiane P., Serradimigni A.: Methergin testing with Angiographically Normal Coronary Arteries / Am J Cardiol 1988; 61: 298-302
23. Bory M. : Les tests de provocation du spasme artériel coronaire /La Presse Medicale, 1987, 16, n. 3, 99-102
24. Bory M., Benichou M., Sacerdote P., Egre M., Djiane P., Serradimigni A.: Approche diagnostique du spasme artériel coronaire dans l'angor spontané / La Nouvelle Presse Medicale, 1981, 10, n. 4, 229-234
25. Bory M., Franck R., Benichou M., Egre A., Djiane P. et Serradimigni A.: Le test à l'ergométrine dans l'évaluation des thérapeutiques de l'angor spastique / Arch. Mal. Coeur, 1981, n. 8, 901-907
26. Bory M., Benichou M., Egre A.: Les test de provokation du spasme coronarien; Méthodes, valeur et indications / Arch. Mal. Coeur, 1983, n. 4, 371-379
27. Bossaller C., Habib G. B., Yamamoto H., Williams C., Wells S. and Henry P.D.: Impaired Muscarinic Endothelium-dependent Relaxation and Cyclic Guanosine 5'-Monophosphate Formation in Atherosclerotic Human Coronary Artery and Rabbit Aorta. / J. Clin. Invest. 1987, January 79, 170-174,
28. Bossaller C., Yamamoto H., Henry P. D. und Lichtlen P. R.: Regulation des Tonus menschlicher Koronargefäße über einen endothelialen, relaxierenden Faktor / Z. Herz-, Thorax-, Gefäßschir., 1987, 1,: 62-66
29. Brazenor R. M. and Angus J. A.: Ergometrine Contracts Isolated Canine coronary Arteries by a Serotonergic Mechanism: No Role for Alpha Adrenoceptors / The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1981 218, No 2, 530-536
30. Bredberg U., Eyjolfsdottir G. S., Paalzow L., Tfelt-Hansen P. and Tfelt-Hansen V.: Pharmacokinetics of Methysergide and ist Metabolite Methylergometrine in Man. /Eur. J. Clin.

31. Breil I., Koch T., Belz M., Van Ackern K., Neuhof H.: Effects of bradykinin, histamine, and serotonin on pulmonary vascular resistance and permeability / *Acta Physiol. Scand* 1997; 159: 189-198
32. Brunes G., Cazor J. L., Letac B.: Spasmes localisés et réduction diffuse du calibre des coronaires sous l'effet de la méthylergométrine, Coronary arterial spasm, Bertrand M. E., Paris, Ed. Dausse, 1981, 313
33. Brunner H. R., Nussberger J., Waeber B.: Control of vascular tone by renin and angiotensin in cardiovascular disease / *European Heart Journal* 1993 14 (Suppl. 1), 149-152
34. Castelo, R. et al.: Syndrome of coronary artery spasm of normal coronary arteries. Clinical and angiographic features. / *Angiology* 1988, 39, 8-15
35. Celermajer D. S., Sorensen K. E., Spiegelhalter D. J., Georgakopoulos D., Robinson J., Deanfield J. E.: Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. / *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24, 471-476
36. Cherrier F., Neimann J. L., Grussin P., Aliot E., Cuillère M., Beissel J.: Prinzmetal angina: a study of 100 cases, *Coronary Heart Disease*, Kaltenbach M., Stuttgart, G. Thieme, 1978, 191
37. Chahine R. A., Raisner A. E., Ishamoli T., Luchi R. J., Intosh H. D.: The incidence and clinical implications of coronary spasm / *Circulation*, 1975, 52, 972
38. Chester A. H., Allen S. P., Tadjkarimi S. and Yacoub M. H.: Interaction Between Thromboxane A<sub>2</sub> and 5-Hydroxytryptamine Receptor Subtypes in Human Coronary Arteries. / *Circulation*, 1993, 87, 874-880
39. Chester A. H., Martin G. R., Bodelsson M., Arneklo-Nobin B., Tadjkarimi S., Tornebrandt K., Yacoub M. H.: 5-Hydroxytryptamine receptor profile in healthy and diseased human epicardial coronary arteries. / *Cardiovascular Research*, 1990, 24, 832-937
40. Chester A. H., O'Neil G. S., Moncada S., Tadjkarimi S., Yacoub M. H.: Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. / *The Lancet*, 1990, Vol 336, 897-900
41. Chierchia S., Davies G., Berkenboom G., Crea F., Crean P., Maseri A.:  $\alpha$ -adrenergic receptors and coronary spasm: an elusive link. / *Circulation*, 1984, 69: 8-14
42. Chilian W. M., Kuo L., DeFily D. V., Jones C. J. H., Davis M. J.: Endothelial regulation of coronary microvascular tone under physiological and pathophysiological condition / *European heart Journal*, 1993, 14 (Suppl 1), 55-59
43. Cipriano P. R., Guthaner D. F., Orlick A. E., Ricci D.R., Wexler L., Silverman J. F.: The effects of ergonovine maleate on coronary arterial size / *Circulation*, 1979, 59, 82
44. Close L. A., Bowman P. S., Paul R. J.: Reoxygenation- Induced Relaxation of Coronary Arteries; A Novel Endothelium-Dependent Mechanism / *Circ Res.* 1994; 74, 870-881
45. Cocks T. M. and Angus J. A.: Endothelium-dependent Relaxation of coronary Arteries by Noradrenalin and Serotonin. / *Nature*, 1983, 305, 627-629
46. Cohen R. A., Shepherd J. T., Vanhoutte P. M.: Inhibitory Role of the Response of Isolated Coronary Arteries to Platelets. / *Science*, Vol. 221, 273-274
47. Connor H. E., Feniuk W. and Humphrey P.P.A.: 5-Hydroxytryptamine contract human coronary

- arteries predominantly via 5-HT<sub>2</sub> receptor activation. /European Journal of Pharmacology, 1992, 227, 99-102
48. Crean P. A., Waters D. D., Roy D., Pelletier G. B., Bonan R., Theroux P.: Sensitivity and safety of ergonovine Testing inside und outside the katheterization laboratory. / J Am Coll Cardiol, 1985; 5, 431
  49. Curry R. C., Pepine C. J., Sabom M. B., Conti C. R.: Similarities of Ergonovine-Induced and Spontaneous Attacks of Variant Angina. /Circulation, 1979, 59, No 2, 307-312
  50. Curry R. C., Pepine C. J., Sabom M. B., Feldman R. L., Christie L. G., Conti C. R.: Effects of Ergonovine in Patients with and without Coronary Artery Disease. /Circulation, 1977, 56, No 5, 803-808
  51. Curry R. C. Jr., Pepine C. J., Sabom M. B., Feldman R. L., Chirstie L. G., Conti C. R.: Effects of ergonovin in patients with and without coronary artery disease. / Circulation, 1979, 59, 82
  52. Dahm P. L., Bodelsson M., Tornebrandt K., Muddle J. R., Sykes R. M., Yacoub M., Dashwood M.R.: Binding of (3H)-5-HT to human coronary artery and bypass graft vessels / Cardiovasc. Res. 1996; 31: 800-806
  53. De Caterina R., Carpeggiani C., L' Abbate A.: A double-blind, placebo-controlled study of ketanserin in patients with Prinzmetal's angina; Evidence against a role for serotonin in the genesis of coronary vasospasm. /Circulation, 1984, 69, No 5, 889-894
  54. DeFily D. V., Chilian W. M.: Coronary microcirculation: autoregulation and metabolic control / Basic Res Cardiol 1995, 90: 112-118
  55. Drobinski G., Desruennes M., Vifane R., Montalescot G., Dorent R., Cabrol A., Cabrol C., Gandjbakhch I. and Thomas D.: Coronary artery vasomotion in cardiac transplant patients with normal coronary angiograms / International Journal of Cardiology, 1993, 40, 155-160
  56. Egashira K., Inou T., Yamada A., Hirooka Y. and Takeshita A.: Preserved Endothelium-dependant Vasodilation at the Vasospastic Site in Patients with Variant Angina. / J. Clin. Invest., March 1992, 89, 1047-1052,
  57. Egashira K., Tomoike H., Hayashi Y., Yamada A., Nakamura M., Takeshita A.: Mechanism of ergonovine-induced hyperconstriction of the large epicardial coronary artery in conscious dogs a month after arterial injury / Circ. Res. 1992, 71, 435-442
  58. Ellwood A. J., Curtis M. J.: Involvement of 5-HT (1B/1D) and 5-HT<sub>2A</sub> receptors in 5-HT -induced contraction of endothelium-denuded rabbit epicardial coronary arteries / Br. J Pharmacol. 1997; 122, 875-885
  59. Feletou M., Dellazuana O., Duhault J.: Serotonergic receptor subtype in coronary artery smooth muscle from young and atherosclerotic rabbit / j Pharmacol. Exp. Ther. 1994; 268, 124-132
  60. Fleck und Oswald, Neue Techniken und Konzepte der Diagnoseunterstützung bei Herz- und Kreislauferkrankungen, Blackwell Wissenschaft, Berlin, 1992
  61. Fleck E., Auch-Schwelk W., Frantz E., Krackhardt F., Oswald H., Sauer H.-U.: Diagnostik der dynamischen Läsionen. /Z. Kardiol., 1993, 82, Suppl. 5, 23-32
  62. Förstermann U., Mügge A., Bode S. M., Frölich J. C.: Response of Human Coronary Arteries to Aggregating Platelets: Importance of Endothelium-Derived Relaxing Factor and Prostanoids. /Circulation Research, 1988, 63: 306-312,

63. Forth W., Henschler D., Rummel W., Starke K.: allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie / Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich - BI-Wissenschaftsverlag
64. Foy R. a., myles J. L., Wilkerson R. D.: Characterization of 5-HT receptors in bovine coronary arteries / *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1992; 261, 601-606
65. Frantz R. P., Lerman A., Edwards B. S., Olson L. J., Higano S. T., Schwartz R. S., Daly R. C., McGregor C. G. A., Rodeheffer R. J.: Methylergonovine-induced Diffuse Coronary Spasm in a Patient with Exercise-induced Coronary Spasm after Heart Transplantation / *The J. of Heart and Lung Transplantation* Vol. 13, No 5; 834-839
66. Frenken M., Kaumann A. J.: Interaction of ketanserin and its metabolite ketanserinol with 5-HT<sub>2</sub> receptors in pulmonary and coronary arteries of calf / *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1984; 326, 334-339
67. Frenken M., Kaumann A. J.: Allosteric properties of the 5-HT<sub>2</sub> receptor system of the rat tail artery. Ritanserin and methysergide are not competitive 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonists but allosteric modulators / *naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1987; 335: 359-366
68. Gilligan D. M., Badar D. M., Panza J. A., Quyyumi A. A., Cannon R.O.: Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. / *Circulation.* 1994; 90, 786-791
69. Ginsburg R., Bristow M. R., Dawis K., Dibiase A., Billingham M. E.: Quantitative pharmacologic responses of normal and atherosclerotic isolated human epicardial coronary arteries. / *Circulation*, 1984, 69, No. 2, 430-440
70. Glazier J. J. et al.: The changing face of coronary artery spasm: A decade of experience / *Amer. Heart J.*, 1988, 116, 572-576
71. Golino P., Piscione F., Willerson J. T., Capelli-Bigazzi M., Focaccio A., Villari B., Indolfi C., Russolillo E., Condorelli M., Ghiariello M.: Divergent effects of serotonin on coronary-artery dimensions and blood flow in patients with coronary atherosclerosis and control patients / *N. Engl J Med* 1991; 324, 641-648
72. Graf K., Gräfe M., Dümmler U., O'Connor A., Regitz-Zagrosek V., Kunkel G., Auch-Schweik W. and Fleck E.: Regulation of  $\beta$ -adrenergic receptors on endothelial cells in culture / *European Heart Journal*, 1993, 14 (Suppl. 1), 173-176
73. Gryglewski R. J., Chlopicki S., Niezabitowski P.: Endothelial control of coronary flow in perfused guinea pig heart / *Basic Res Cardiol.*, 1995, 90: 119-124
74. Gutstein W. H.: Vasospasm, vascular injury and atherogenesis: a perspective / *Hum. Pathol.* 1999; 30, 365-371
75. Hackett D., Larkin S., Chierchia S., Davies G., Kaski J. C., Maseri A.: Induction of coronary artery spasm by a direct local action of ergonovine / *Circulation*, 1987, 75, No 3, 577-582
76. Harding M. B., Leithe M. E., Mark D. B., Nelson C. L., Harrison J. K., Hermiller J. B., Davidson C. J., Pryor D. B., Bashore T.M.: Ergonovine Maleate Testing During Cardiac Catheterization: A 10 Year Perspective in 3447 Patients Without Significant Coronary Artery Disease or Prinzmetal's Variant Angina / *J Am Coll Cardiol.*, 1992; 20, 107-111
77. Heping L., Meßmethode zur Beurteilung der Endothel- und Gefäßmuskelfunktion bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Inauguraldissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der FU Berlin, DHZB; Abteilung für Kardiologie, Leiter Prof. Dr. Fleck, 1996
78. Heupler F. A., Proudfit W. L., Razavi M., Shirey E. K., Greenstreet N., Sheldon W. C.: Ergonovine maleate provocative test for coronary artery spasm. / *Am J Cardiol* 1978; 41, 631-640

79. Heupler F. A.: Provokative testing for coronary artery spasm: risk, method und rationale. / *Am J Cardiol* 1980; **46**, 335-337
80. Hill J. A., Feldman R. L. Pepine CJ, Conti CR: Regional coronary artery dilation response in variant angina / *Am Heart J.*, 1982; **104**, 226-233
81. Hillis W. S., MacIntyre P. D.: Sumatriptan and chest pain. /*The Lancet*, june 1993, *Vol* **341**: 1564-1565,
82. Hoshio A., Kotake H., Mashiba H.: Significance of Coronary Artery Tone in Patients With Vasospastic Angina / *JACC*, 1989, *Vol. 14, No. 3* , 604-609
83. Hoyer D., Clarke D. E., Fozard J. R., Hartig P. R., Martin G. R., Mylecharane E. J. Saxena P. R. and Humphrey P. P. A.: 7. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). /*Pharmacological Reviews*, 1994,**46**, *No 2*, 157-193
84. Hoyer D. and Schoeffter P.: 5-HT Receptors: Subtypes and Second Messengers. /*Journal of receptor Research*, 1991, **11** (1-4), 197-214
85. Hüsler, J., *Statistische Prinzipien für medizinische Projekte*, Bern: Huber, 1993
86. Igarashi Y., Yamazoe M., Suzuki K., Tamura Y., Matsubara T., Tanabe Y., Yamaguchi T., Watanabe K., Aizawa Y., Shibata A.: Possible Role of Coronary Artery Spasm in Unexplained Syncope / *Am. J. of Cardiol*, March 15, 1990; **65**, 713-717
87. Indolfi C., Rapacciuolo A., Condorelli M., Chiariello M.: Alpha- Adrenergic control of coronary circulation in man /*Basic Res Cardiol.*, 1994, **89**, 381-396
88. Ishida T., Hirata K., Sakoda T., Kanazawa K., Kawashima S., Akita H., Yokoyama M.: 5-HT 1 D beta receptor mediates the supersensitivity of isolated coronary artery to serotonin in variant angina / *Chest* 1998; **113**, 243-244
89. Ishida T., Hirata K., Sakoda T., Kawashima S., Akita H., Yokoyama M.: Identification of mRNA for 5-HT 1 and 5-HT 2 receptor subtypes in human coronary arteries / *Cardiovasc. Res.*, 1999, **41**, 267-274
90. Ishida T., Kawashima S., Hirata K., Yokoyama M.: Nitric oxide is produced via 5-HT 1B and 5-HT 2B receptor activation in human coronary artery endothelial cells / *Kobe. J Med Sci.* 1998; **44**, 51-63
91. Jones C. J. H., Kuo L., Davis M. J., Chilian W. M.: Alpha-Adrenergic responses of isolated canine coronary microvessels / *Basic Res Cardiol.*, 1995, **90**, 61-69
92. Kang S. H., Park H. K., Lee C. W., Kim J. J., Hong M. K., Park S. W., Park S.J.: Impaired flow-mediated vasodilation of epicardial coronary artery in vasospastic angina / *J Korean. Med Sci.*, 1998; **13**: 591-596
93. Kannel W. B.: Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease / *Am Heart J* 1981, **101**, 319-328
94. Kaski J. C., Crea F., Meran D., Rodriguez L., Araujo L., Chierchia S., Davies G., Maseri A.: Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. /*Circulation*, 1986, **74**, *No 6*, 1255-1265
95. Kaski J. C., Maseri A., Vejar M., Crea F., Hackett D.: Spontaneous Coronary Artery Spasm in Variant Angina Is Caused by A Local Hyperreactivity to a Generalized Constrictor Stimulus / *J Am Coll Cardiol.*, 1989, **14**, 1456-1463

96. Kaumann A. J., Frenken M., Posival H., Brown A. M.: Variable Participation of 5-HT<sub>1</sub>-Like Receptors and 5-HT<sub>2</sub>-receptors in Serotonin-Induced Contraction of Human Isolated Coronary Arteries; 5-HT<sub>1</sub>-Like receptors Resemble Cloned 5-HT<sub>1Dβ</sub> Receptors /Circulation, 1994, 90, 1141-1153
97. Kelm M., Preik M., Hafner D., Strauer B. E.: Evidence for a multifactorial process involved in the impaired flow response to NO in hypertensive patients with endothelial dysfunction. /Hypertension, 1996, 27, 346-353
98. Kelm M., Schäfer S., Preik M., Schoebel F. C., Preik-Steinhoff H., Strauer B. E.: Koronare Vasomotion bei der koronaren Herzerkrankung-Bedeutung epikardialer und mikrozirkulatorischer Gefäße für die Myokardperfusion. /Z Kardiol., 1997, 86: Suppl 1, 33-41
99. Kemp B. K., Cocks T. M.: Effects of U46619 on contractions to 5-HT, sumatriptan and methysergide in canine coronary artery and saphenous vein in vitro / Br. J Pharmacol., 1995; 116, 2183-2190
100. Kimball B., LiPreti V., Aldridge E.: Quantitative Arteriographic responses to Ergonovine Provocation in Subjects with Atypical Chest Pain / Am J Cardiol., 1989; 64, 778-782
101. Kruyswyk H. H., Jansen B. H., Müller E. J.: Hyperventilation-induced coronary artery spasm / Amer. Heart J., 1986, 112, 613
102. Kugiyama K., Yasue H., Okumura K., Ogawa H., Fujimoto K., Nakao K., Yoshimura M., Motoyama T., Yoshito Y. and Kawano H.: Nitric Oxide Activity Is Deficient in Spasm Arteries of Patients With Coronary Spastic Angina. /Circulation, 1996, 94, 266-272
103. Lablanche J. M., Delforge M. R., Beuscart R. J., Tilmant P. Y., Thieuleux F. A. et Bertrand M. E.: Effets hémodynamiques et coronaires de la méthylergométrine / Arch. Mal. Coeur, 1983, n. 9, 1047-1056
104. Lablanche J. M., Bauters C., Leroy F. et Bertrand M.: Vasomotricité et insuffisance coronaire / Arch. Mal. Coeur, 1991; 84 (1), 69-74
105. Lablanche J. M., Leroy F., Fadden E. P., Bauters C., Bertrand M. E.: Dose-Response Curve OF Angiographically Smooth Human Epicardial Vessel Segments to Intracoronary Injections of Isosorbide Dinitrate /Journal of cardiovascular Pharmacology, 1992, 20, 473-447
106. Lablanche J. M., Tilmant P. Y., Thieuleux F. A., Delforge M. G. et Bertrand M. E.: Fréquence du spasme artériel coronaire provoqué au cours de l'infarctus du myocarde aigu transmural récent / Arch. Mal. Coeur, 1983, 76. Année, n. 2, 193-202
107. Lai F. M., Tanikella T., Cervoni P.: Characterization of serotonin receptors in isolated rat intramyocardial coronary artery / J Pharmacol. Exp. Ther., 1991; 256, 164-168
108. Lancet, March 1997; 349 (suppl. 1), 1-26
109. Le Grand B., Vie B., John G. W.: Effects of sumatriptan on coronary flow and left ventricular fonction in the isolated perfused guinea pig heart / J Cardiovasc. Pharmacol., 1998; 32: 435-442
110. Lichtlen P. R., Erlangen, Koronarangiographie, Perimed Verlag Dr. Straube, 1990
111. Ludmer P. L., Selwyn A. P., Shook T. L., Wayne R. R., Mudge G. H., Alexander R. W. and Ganz P.: Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary /N Engl J Med, 1986, 315, 1046-1051
112. Mankad P. S., Amrani M., Rothery S., Severs N. J., Yacoub M. H.: Relative susceptibility of endothelium and myocardial cells to ischaemia-reperfusion injury / Acta Physiol. Scand., 1997,

113. Maouad J., Fernandes F., Barillon A., Gerbaux A., Gay J.: Diffuse or segmental narrowing (spasm) of the coronary arteries during smoking demonstrated an angiography. / *Am J Cardiol.*, 1984; 53, 354-355
114. Martorana P. A., Goebel B., Ruetten H., Koehl D., Keil M.: Coronary endothelial dysfunction after ischemia and reperfusion in the dog: a functional and morphological investigation / *Basic. Res. Cardiol.*, 1998, 93, 257-263
115. McFadden E. P., Bauters C., Lablanche J. M., Leroy F., Clarke J. G., Henry M., Schandrin C., Davies G. J., Maseri A., Bertrand M. E.: Effect of Ketanserin on Proximal and Distal Coronary Constrictor Responses to Intracoronary Infusion of Serotonin in Patients With Stable Angina, Patients With Variant Angina, and Control Patients. / *Circulation*, 1992, 86, No 1, 187-194
116. McFadden E. P., Clarke J. C., Davies G. J., Kaski J. C., Haider A. W. and Maseri A.: Effect of Intracoronary Serotonin on Coronary Vessels in Patients with Stable Angina and Patients with Variant Angina. / *N Engl J Med.*, 1991, 324, 648-654
117. MacLennan S. J. and Martin G. R.: Actions of non-peptide ergot alkaloids at 5-HT<sub>1</sub>-like and 5-HT<sub>2</sub> receptors mediating vascular smooth muscle contraction. / *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.*, 1990, 342, 120-129
118. MacLennan S. J., Martin G.R., Leff P.: Ergometrine a potent agonist at 5-HT-1 and not 5-HT<sub>2</sub> receptors mediating vascular contraction. / *Br J Pharmacol.*, 1988, 95, 574
119. MacAlpin R. N.: Relation of coronary arterial spasm to sites of organic stenosis / *Am J Cardiol.*, 1980, 46: 143-153
120. McNulty S. E., Mannion J., Brennan M., Schieren H.: The clinical relevance of hemoglobin, platelet and serotonin changes in sequestered and circulating blood during cardiopulmonary bypass / *Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 1998, 12, 402-407
121. Maseri A., Pesola A., Marzilli M., Severi S., Parodi o., L'Abbate A., Ballestra A. M., Maltini G., De Nes D. M., Biagini A.: Coronary vasospasm in angina pectoris. / *The Lancet*, Apr. 2, 1977, 713-717
122. Maseri A., Chierchia S., Davies G. J., Fox K.: Variable Susceptibility to Dynamic Coronary Obstruction: An Elusive Link Between Coronary Atherosclerosis and Angina Pectoris / *Am J of Cardiol.*, 1983, Vol. 52, *juli 20*, 46A-51A
123. Michelakakis N. A., Petropoulou E. N., Lazaros G. A., Perpinia A. S., Vrachatis A. D., Apostolou T. S. Zacharoulis A.A.: Comparison of endothelin-1 levels at rest and during exercise between patients with cardiac syndrome X and healthy people / *Acta Cardiol.*, 1998, 53,3-6
124. Miller K. J., King A., Demchyshyn L., Niznik H. and Teitler M.: Agonist activity of sumatriptan and metergolin at the human 5-HT 1D $\beta$  receptor: further evidence for a role of the 5-HT 1D receptor in the action of sumatriptan. / *European Journal of Pharmacology*, 1992, 227, 99-101
125. Moore P. K., al-Swayeh O. A., Chong N. W. S., Evans R. A. and Gibson A.: L-N G-nitro arginine (L-NOARG), a novel, L-arginine-reversible inhibitor of endothelium-dependent vasodilatation in vitro. / *Br. J. Pharmacol.*, 1990, 99, 408-412
126. Morcillo E. J., Cortijo J.: Species differences in the responses of pulmonary vascular preparations to 5-hydroxytryptamine / *Therapie*, 1999; 54; 93-97
127. Mügge A., Lopez J. A. G., Heistad D. D., Liahlen P. R.: Vasoconstriction in response to activated leukocytes: implications for vasospasm / *European Heart Journal*, 1993, 14 (*Supplement 1*), 87-



128. Nyborg N. C.: Ageing is associated with increased 5-HT<sub>2</sub> receptor affinity and decreased receptor reserve in rat isolated coronary arteries / *Br. J Pharmacol.*, 1991; 102, 282-286
129. Ohmura H., Watanabe Y., Hatsumi C., Sato H., Daida H., Mokuno H., Yamaguchi H.: Possible role of high susceptibility of high-density lipoprotein to lipid peroxidative modification and oxidized high-density lipoprotein in genesis of coronary artery spasm / *Atherosclerosis*, 1999, 142, 179-184
130. Okumura K., Yasue H., Ishizaka H., Ogawa H., Fujii H. and Yoshimura M.: Endothelium-Dependent Dilator Response to Substance P in Patients With Coronary Spastic Angina. / *J Am Coll Cardiol*, 1992, 20, 838-844
131. Opherk D., Zebe H., Weihe E.: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myokardium in patients with angina pectoris but normal koronary arteriograms. / *Circulation*, 1981, 63, 817-825
132. Oswald, Beier, Jorke, Schulze, Sauer, Fleck, QUANSAD-Angiogrammauswertung, Abschlußbericht und Benutzerhandbuch, München, ARRI, 1990
133. Ozaki Y., Takatsu F., Osugi J., Sugiishi M., Watarei M., Anno and Toyama J.: Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiograms during ergonovine provocation tests. / *Am Heart J.*, 1992, 123: 1191-1197
134. Parsons A. A., Stutchbury C., Raval P., Kaumann A. J.: Sumatriptan contracts large coronary arteries of beagle dogs through 5-HT<sub>1</sub>-like receptors / *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 1992; 346, 592-596
135. Parsons A. A., Valocik R., Koster P., Raval P., Gagnon R., Tilford N., Feuerstein G.: Effects of the novel antimigraine agent, frovatriptan on coronary and cardiac function in dogs / *J Cardiovasc. Pharmacol.*, 1998, 32, 995-1000
136. Previtali M., Ardissino D., Barberis P., Panciroli C., Chimienti M., Salerno J. A.: Hyperventilation and Ergonovine Tests in Prinzmetal's Variant Angina Pectoris in Men / *Am J Cardiol.*, 1989; 63, 17-20
137. Prinzmetal M.A., Ekmek A., Keimamer R. et al.: Variant form of angina pectoris / *JAMA*, 1960, 174, 1794-1800
138. Rafflenbeul W., Smith L. R., Rogers W. J., Mantle J. A., Rackley C. E., Russell R. O.: Quantitative Coronary Arteriography; Coronary Anatomy of Patients With Unstable Angina Pectoris Reexamined 1 Year After Optimal Medical Therapy / *The American Journal of Cardiology*, April 1979, Vol 43, 699-707
139. Richter G.: Myokardinfarkt bei normalem Koronarangiogramm / *Z. Kardiol.*, 1989, 78, 408-411
140. Ritchie M. E., Hattemer C., Lenihan D.: Ergonovine-testing-directed therapy and long-term outcome of sudden-death survivors with no apparent heart disease / *Cardiology*, 1998; 89, 76-78
141. Rosano G. M. C., Ponikowski P., Adamopoulos S.: Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. / *Am J Cardiol.*, 1994, 73, 1174-1179
142. Roth B. L., Willins D. L., Kristiansen K., Kroeze W.K.: 5-Hydroxytryptamine 2-family receptors (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>): where structure meets function / *Pharmacol. Ther.*, 1998; 79, 231-257
143. Saitoh S., Saito T., Ohwada T., Ohtake A., Onogi F., Aikawa K., Maehara K., Maruyama Y.: Morphological and functional changes in coronary vessel evoked by repeated endothelial injury in

pigs / Cardiovasc. Res., 1998; 38,: 772-781

144. Sax F. L., Cannon R. O., Hanson C., Epstein S. E.: Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. /New Engl. J. Med., 1987, 317, 1366-1370
145. Saxena P. R., De Vries P., Wang W., Heiligers J. P., Maassen vA., Bax W. A., Yocca F. D.: Effects of avitriptan, a new 5-HT 1B/1D receptor agonist, in experimental models predictive of antimigraine activity and coronary side-effect potential / Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 1997, 355, 295-302
146. Schoeffter P. and Hoyer D.: 5-Hydroxytryptamine (5-HT)-Induced Endothelium-Dependent Relaxation of Pig Coronary Arteries is Mediated by 5-HT Receptors Similar to the 5-HT 1D Receptor Subtype. /The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1990, 252, No. 1; 385-394
147. Scoll J.-M., Benacerraf A., Ducimetiere P., Chabas D., Brau J., Chapelle J., Thery J.-L.: Comparison of Risk faktors in Vasospastic Angina Without Significant Fixed Coronary Narrowing to Significant Fixed Coronary Narrowing and No Vasospastic Angina / Am J Cardiol., 1986, 57, 199-202
148. Siegel G., Rückborn K., Schnalke F., Müller J.: Endothelial dysfunction in human atherosclerotic coronary arteries / European Heart Journal, 1993, 14 Supplement 1, 99-103
149. Stein I.: The ergonovine test for coronary insufficiency. /Angiology, 1963, 14, 23
150. Stein I.: Observations of the action of ergonovine on the coronary circulation and ist use in the diagnosis of coronary artery inssuficiency. /Am Heart J., 1949, 37, 36-42
151. Sueda S., Ochi N., Kawada H., Uraoka T.: Usefulness of intracoronary injection of acetylcholine and ergonovine in patients with variant angina / J Cardiol., 1998; 31, 145-150
152. Sueda S., Mineoi K., Kondo T., Yano K., Ochi T., Ochi N., Kukita H., Kawada H., Matsuda S., Uraoka T.: Clinical differences between variant and non-variant angina pectoris / J Cardiol., 1998; 32, 83-88
153. Sueda S., Ochi N. Kawada N., Matsuda S., Hayashi Y., Tsuruoka T., Uraoka T.: Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine / Am. J Cardiol., 1999; 83, 1186-1190
154. Tada M., Kuzuya T., Inoue M., Kodama K., Mishima M., Yamada M., Inui M., Abe H.: Elevation of Thromboxane B2 Levels in Patients with Classic and Variant Angina Pectoris / Circulation, Dez 81, 64, No 6 1107-1114
155. Takashiba, K et al.: Reccurence of myocardial infarction related to defferent vessels in a patient with diffuse coronary artery spasm without underlying severe organic stenosis / Clin Cardiol., 1988, 11, 265-267
156. Tanaka Y., Masuzawa T., Saito M., Yamada T., Fujimoto K.: Change in Ca<sup>2+</sup> sensitivity of cerebrovascular smooth muscle in axperimental chronic cerebral vasospasm / Neurol. Med Chir., Tokyo, 1998; 38, 459-463
157. Toda N. and Okamura T.: Comparison of the Response to 5-Carboxamidotryptamine and Serotonin in Isolated Human, Monkey and Dog Coronary Arteries. /The Journal Pharmacology and Experimental therapeutics, 1990, 253, No 2, 676-681
158. Tommasino C., Picozzi P.: Physiopathological criteria of vasospasm treatment / J Neurosurg. Sci., 1998; 42: 23-26

159. Tousoulis D., Kaski J. C., Bogaty P., Crea F., Gavrielides S., Galassi A. R. and Maseri A.: Reactivity of Proximal and Distal Angiographically Normal and Stenotic Coronary segments in Chronic Stable Angina Pectoris. /Am J Cardiol., 1991, 67, 1195-1200
160. Toyo-oka, T., Aizawa T., Suzuki N., Hirata Y., Miyauchi T., Shin W. S., Yanagisawa M., Masaki T. and Sugimoto T.: Increased Plasma Level of Endothelin-1 and Coronary Spasm Induction in Patients With Vasospastic Angina Pectoris. /Circulation, 1991, 83, 476-483,
161. Travo P., Less D., Benel L.: An hypothesis for the interpretation of the contractile response of vascular smooth muscle at the cellular level / Ceel Biol. Toxicol., 1996; 12, 215-222
162. Turczynsky T., Quantitative Stenosevermessung in Das - Koronarangiogrammen in Vergleich zu PC-gestützter, sowie rein visueller Auswertung von Cinebildern, Inaugural-Dissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der FU Berlin, DHZB; Abteilung für Kardiologie, Leiter Prof. Dr. Fleck, 1993
163. Ueda O., Kohchi K., Kishi Y., Numano F.: Long lasting spasticity in controlled vasospastic angina / Heart, 1999; 81, 528-532
164. van den Berg E. K., Schmitz J. M., Benedict C. R., Malloy C. R., Willerson J. T. and Dehmer G. J.: Transcardiac Serotonin Concentration Is Increased in Selected Patiets With Limiting Angina and Complex Coronary Lesion Morphology. /Circulation, 1989, 79, 116-124
165. Vanhoutte P. M. and Shimokawa H.: Endothelium-Derived Relaxing Factor and Coronary Vasospasm. /Circulation, 1989, 80, No 1
166. Vogel R. A., Correti M. C.: Estrogens, progestins, and Heart Disease / Circulation, 1998, 97, 1223-1226
167. Weber S., Pasquier G., Guimard A., Lancelin B., Maurice P., Gourgon R. et Degeorges M.: Applikation clinique du test de provocation par l'alcalose du spasm artériel coronaire / Arch. Mal. Coeur, 1981, n° 12, 1389-1395
168. Wiedermann J. G., Schwartz A., Apfelbaum M.: Anatomic and physiologic heterogeneity in patients with syndrome X: an intravascular ultrasound study. /J Am Coll Cardiol., 1995, 25, 1310-1317
169. Willerson J. T., Golino P., Eidt J., Campbell W. B., Buja L. M.: Specific Platelet Mediators and Unstable Coronary Artery Lesions. Experimental Evidance and Potential Clinical Implications. /Circulation, 1989, 80, No 1, 198-204
170. Winniford MD., Filipchuk N., Hillis LD:  $\alpha$ -adrenergic blockade for variant angina: a long -term, double-blind, randomised trial /Circulation, 1983, 67, 1185-1188
171. Yamamoto H.: Preserved endothelial function in the spastic segment of the human epicardial coronary artery in patients with variant angina - role of substance P in evaluating endothelial function / European Heart Journal, 1993, 14 (Suppl: 1), 118-122
172. Yang Z., Richard V., von Segesser L., Bauer E., Stulz P., Turina M., Lüscher T. F.: Threshold Concentrations of Endothelin-1 Potentiate Contractions to Norepinephrine and Serotonin in Numan Arteries; A new Mechanism of Vasospasm? /Circulation, 1990, 82, 188-195
173. Yasue H., Horio Y., Nakamura N., Fuyii H., Imoto N., Sonoda R., Kugiyama K., Obata F., Morikami Y., Kimura T.: Induction of coronary spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary spasm. /Circulation, 1986, 74, No 5, 955-963
174. Yasue, H., Ogawa, H., Okumura, K.: Coronary artery spasm in the genesis of myocardial ischemia / Amer J Cardiol., 1989, 63, 29E-32E

175. Yasue H., Torryama M., Kato H., Tanaka S., Akiyama F.: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha adrenergik receptor mediated coronary artery spasm / *Am Heart J.*, 1976, 148
176. Yasue H., Takizawa A., Nagao M., Nishida S., Horie M., Kubota J., Omote S., Takaoka K. and Okumura K.: Long-term Prognosis for Patients With Variant Angina and Influential Factors. / *Circulation*, 1988, 78, 1-9
177. Yeh J. L., whithney E. G., Lamb S., Brophy C. M.: Nitric oxide is an autocrine feedback inhibitor of vascular smooth muscle contraction / *Surgery*, 199, 119, 104-109
178. Zeiher A. M., Schächinger V., Weitzel S. H., Wollschläder H. and Just H.: Intracoronary Thrombus Formation Causes Focal Vasoconstriction of Epicardial Arteries in Patiets With Coronary Artery Disease. / *Circulation*, 1991, 83, No 5, 1519-1525
179. Zeiher A. M., Drexler H., Wollschläger H. and Just H.: modulation of Coronary Vasomotor tone in Humans; Progressive Endothelial Dysfunction With Different Early Stages of Coronary Atherosclerosis. / *Circulation*, 1991, 83, 391-401
180. Zeiher A. M., Goebel H., Schächinger V. and Ihling C.: tissue Endothelin-1 Immunoreactivity in the Active Coronary Atherosclerotic Plaque; A Clue to the Mechanism of Increased Vasoreactivity of the Culprit Lesion in Unstable Angina. / *Circulation*, 1995, 91, 941-947

## **6 Danksagung**

Ich danke dem Herrn Prof. Dr. med. Eckart Fleck für die Überlassung der Arbeit und besonders herzlich den beiden Betreuern dieser Arbeit: Herrn Dr. med. Ernst Wellnhofen und Herrn PD Dr. med. Wolfgang Auch-Schweik für das Einführen in die Welt der medizinischen Forschung, für ihr Engagement und Geduld. Ohne deren Wohlwollen und tatkräftige Unterstützung wäre diese Arbeit nicht entstanden.

An Adrian und Florent

## **7 Erklärung an Eides Statt**

Ich erkläre, daß die Dissertation von mir selbst und ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfaßt wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

## **Lebenslauf**

Name: Maslenkova-Gerbaud Tatiana  
Geburtsdatum: 6.4. 1966  
Geburtsort: Sofia

**Schulbildung:**

1973-1980	Grundschule Sofia
1980-1985	Fremdsprachengymnasium für Deutsch Sofia; Abschluß Abitur
1985-1997	Studium an der Medizinischen Akademie Sofia, Studiengang Humanmedizin
1997-1995	Studium an der Humboldt -Universität zu Berlin, Medizinische Fakultät (Charité), Studiengang Humanmedizin
Aug. 1995	Abschluß des Studiums
Nov. 1998	Approbation

**Bisherige Tätigkeiten:**

Okt. 1995	Anfang der Doktorarbeit am Deutschen Herzzentrum Berlin
Juli 1996-Apr. '97	Ä.i.P. in der Praxis Dr. med. Brigitte Tessnow, Fachärztin für Allgemeinmedizin, Berlin
Mai-November '98	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, CHG „St Nicolas“-Sarrebouurg (Frankreich)
Nov.'98-Juni '99	Abschluß der Promotionsarbeit am Deutschen Herzzentrum Berlin
Seit 1.12.99	Assistenzärztin für Chirurgie Krankenhaus Eichstätt (Bayern)